

**Beiträge zur Synthese
makrocyclischer Verbindungen**

Heinrich Merkl

1961

Beiträge zur Synthese makrocyclischer Verbindungen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt

von

Heinrich Merkl

aus

Amberg

1961



Berichterstatter: Prof. Dr. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 2. 61

Meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Hermann Stetter

im Institut für Organische Chemie der Universität München in der Zeit vom November 1957 bis November 1960 durchgeführt.

Meinem sehr verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Hermann Stetter, danke ich für seine stete Hilfsbereitschaft und die mir erwiesene großzügige Förderung sehr herzlich.

Herrn Prof. Dr. R. Huisgen danke ich für die Übernahme der Berichterstattung.

INHALTSÜBERSICHT

Theoretischer Teil

	Seite
A. Einleitung	1
B. Bisher bekannte Ringschlußreaktionen aus zwei Teilstücken	2
C. Voraussetzungen für das Gelingen der Kondensation aus zwei Teilstücken	5
D. Ringschlußreaktionen mit Diisocyanaten Makrocyclische Di-Harnstoffe	5
E. Ringschlußreaktionen mit Phosgen Makrocyclische Polymethylen-Harnstoffe	6
F. Versuche zur Umwandlung makrocyclischer Di-Harnstoffe in ein tricyclisches Ringsystem	8
I. Kondensationen mit Malonsäure, Malonsäuredichlorid und Malonsäuredimethylester	8
II. Kondensationen mit Oxalylchlorid	9
III. 1. Reduktion des 1.4.11.14-Tetraaza-2.3.12.13-tetraoxo-1 ^{1.4} , 1 ^{11.14} -dioxo-tricyclo-tetrakosans	10
2. Tosylierung des 1.4.11.14-Tetraaza-tricyclo-(1.1)-tetrakosans	11
G. Ringschlußreaktionen mit zweiwertigen Phenolen	12
I. Eine neue Synthese cyclischer Brenzcatechin-polymethylenäther ..	12
II. Makrocyclische Hydrochinon-polymethylenäther	14
H. Makrocyclische Di-Urethane	15
J. Kondensationsreaktionen aliphatischer und aromatischer Disulfochloride mit α, ω -Diaminen	18
I. Kondensation von Butandisulfochlorid-1.4 mit Diaminohexan-1.6 ..	19
II. Kondensationen in wäßrigem Tetrahydrofuran	19
1. Kondensationen mit Diaminododecan-1.12	19
2. Kondensationen mit Diaminohexan-1.6	21
3. Kondensationen mit Benzoldisulfochlorid-1.3	21
K. Über die Einwirkung von $(C_2H_5)_3N$ auf Sulfochloride	21

Experimenteller Teil

Seite

I. Die Cyclisierungsapparatur	23
II. Kondensationen von Diisocyanaten mit Diaminen	23
1. Ausgangsverbindungen	23
2. Die Cyclisierung	24
a) 1.3.10.12-Tetraaza-2.11-dioxo-cyclooctadecan	24
b) 1.3.8.10-Tetraaza-2.9-dioxo-cyclohexadecan	25
c) 1.3.10.12-Tetraaza-2.11-dioxo-cycloeikosan	25
III. Synthese makrocyclischer Polymethylen-Harnstoffe	26
1. Kondensation von Diaminoundecan-1.11 mit Phosgen	26
2. Kondensation von Diaminododecan-1.12 mit Phosgen	27
3. Kondensation von Diaminotridecan-1.13 mit Phosgen	27
a) Darstellung des Diaminotridecans-1.13	27
b) Die Ringschlußreaktion	28
4. Kondensation von Diaminohexan-1.6 mit Phosgen	28
IV. 1. Kondensationen von 1.3.10.12-Tetraaza-2.11-dioxo-cyclooctade-	
can	28
a) mit Malonsäure	28
b) mit Malonylchlorid	29
c) mit Malonsäuredimethylester	30
2. Kondensation der dargestellten Di-Harnstoffe	
mit Oxalylchlorid	30
a) 1.4.11.14-Tetraaza-2.3.12.13-tetraoxo-1 ^{1.4} , 1 ^{11.14} -dioxo-	
tricyclo-dokosan	31
b) 1.4.9.12-Tetraaza-2.3.10.11-tetraoxo-1 ^{1.4} , 1 ^{9.12} -dioxo-	
tricyclo-eikosan	31
c) 1.4.11.14-Tetraaza-2.3.12.13-tetraoxo-1 ^{1.4} , 1 ^{11.14} -dioxo-	
tricyclo-tetrakosan	31
3. Reduktion des 1.4.11.14-Tetraaza-2.3.12.13-tetraoxo-	
1 ^{1.4} , 1 ^{11.14} -dioxo-tricyclo-tetrakosans	32
4. Tosylierung des 1.4.11.14-Tetraaza-(1.1)-tricyclo-tetrakosans .	32
V. 1. Cyclische Brenzcatechin-polymethylenäther	33
a) Ausgangsverbindungen	33
b) Die Reaktionsführung	33
c) Trennung des cyclischen Äthers vom beigemengten Dihalogenuid	34
d) Brenzcatechin-trimethylenäther	34
e) Brenzcatechin-tetramethylenäther	34
f) Brenzcatechin-pentamethylenäther	35

2. Ringschlußreaktionen mit Hydrochinon	36
a) Versuch zur Kondensation mit 1,9-Dijodnonan	36
b) Versuch zur Kondensation mit 1,10-Dijoddecan	36
VI. Kondensationen von Diisocyanaten mit Diolen	37
1. Ausgangsverbindungen	37
2. Die Cyclisierungsreaktion	38
a) 1,12-Dioxa-3,10-diaza-2,11-dioxo-cyclohexadecan	38
b) 1,12-Dioxa-3,10-diaza-2,11-dioxo-cyclooctadecan	38
c) 1,12-Dioxa-3,10-diaza-2,11-dioxo-cycloheptadecan	39
d) 1,10-Dioxa-3,8-diaza-2,9-dioxo-cyclohexadecan	39
e) 1,10-Dioxa-3,8-diaza-2,9-dioxo-cyclopentadecan	40
f) 1,10-Dioxa-3,8-diaza-2,9-dioxo-cyclotetradecan	40
g) 1,10-Dioxa-3,8-diaza-2,9-dioxo-cyclododecan	40
3. Versuch zur Kondensation von Brenzcatechin mit Hexamethylen- diisocyanat	41
4. Umsetzungen mit p-Phenylendiisocyanat	41
a) Kondensation mit Hexandiol-1,6	41
b) Kondensation mit Pentandiol-1,5	41
c) Kondensation mit Butandiol-1,4	42
VII. Kondensationen von Disulfochloriden mit Diaminen	42
1. Umsetzungen in Tetrahydrofuran Alkohol und in Dioxan	42
2. Cyclisierungen in wäßrigem Tetrahydrofuran	43
a) Kondensation von Diaminododecan-1,12 mit Butandisulfo- chlorid-1,4	43
b) Kondensation von Diaminododecan-1,12 mit Hexandisulfo- chlorid-1,6	43
c) Kondensation von Diaminohexan-1,6 mit Butandisulfo- chlorid-1,4	44
d) Kondensation von Diaminohexan-1,6 mit Hexandisulfo- chlorid-1,6	44
e) Kondensation von Benzoldisulfochlorid-1,3 mit Diamino- dodecan-1,12	45
f) Kondensation von Benzoldisulfochlorid-1,3 mit Diamino- decan-1,10	45
VIII. Reaktion aromatischer Sulfochloride mit Triäthylamin	46
1. Umsetzung mit Benzylsulfochlorid	46
2. Umsetzung mit p-Nitrobenzylsulfochlorid	47

	Seite
IX. Molekulargewichtsbestimmung der dargestellten makrocyclischen Verbindungen nach Rast	48
X. Literaturverzeichnis	49

A. Einleitung

Die Synthese makrocyclischer Verbindungen durch Ringschlußreaktionen aus zwei Teilstücken fand in den vergangenen Jahrzehnten nur geringe Beachtung. In der Literatur sind nur wenige Angaben darüber enthalten. In den meisten Fällen handelt es sich hierbei um die Bildung von Nebenprodukten der normalen Cyclisierungsreaktion, die zu makrocyclischen Verbindungen führt.

Erst in den letzten Jahren führten die Untersuchungen von H. Stetter und J. Marx (Lit. 1) zur Ausarbeitung eines Verfahrens, das die Herstellung makrocyclischer Diamide beliebiger Ringgröße durch Kondensation aus zwei Teilstücken gestattet. Hierbei wurden aliphatische α, ω -Diamine mit aliphatischen α, ω -Dicarbonsäuredichloriden kondensiert. Wenige Jahre zuvor gelang es außerdem H. Stetter und E.E. Roos (Lit. 2) durch Kondensation der Alkaliverbindungen der p-Toluolsulfonamide aliphatischer und aromatischer Diamine mit α, ω -Dibromalkanen zu vielgliedrigen Ringen mit vier Stickstoffatomen im Ring zu gelangen.

Es war das Ziel der vorliegenden Arbeit, weitere Ringschlußreaktionen durch Kondensation aus zwei Teilstücken im Hinblick auf die Anwendbarkeit des Ruggli-Zieglerschen Verdünnungsprinzips (Lit. 3) zu ermitteln.

Die große Reaktionsfähigkeit aliphatischer und aromatischer Diisocyanate (Lit. 4-6) schien hierzu geeignet, um durch Kondensation mit α, ω -Diaminen zu makrocyclischen Di-Harnstoffen zu gelangen, die bis jetzt noch nicht dargestellt wurden.

Die Kondensation von Diisocyanaten mit zweiwertigen Alkoholen und Phenolen sollte zu makrocyclischen Di-Urethanen führen.

Analog der Synthese makrocyclischer Diamide nach H. Stetter und J. Marx (Lit. 1) kommt man bei der Umsetzung von α, ω -Diaminen mit Phosgen als dem Dichlorid der Kohlensäure zu makrocyclischen Polymethylen-Harnstoffen, die auf diesem Wege sehr leicht zugänglich wurden.

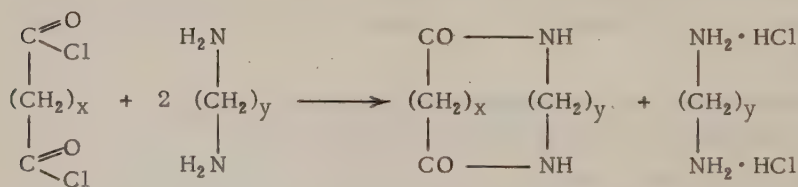
Es sollte weiterhin untersucht werden, ob die Kondensation der Di-Alkalisalze zweiwertiger Phenole mit α, ω -Dihalogenalkanen nach dem gleichen Prinzip zur Darstellung makrocyclischer Phenoläther anwendbar ist. Diese Verbindungen wurden bereits von K. Ziegler, A. Lüttringhaus und K. Wohlgemuth hergestellt und beschrieben. Sie wurden jedoch auf einem anderen Wege gewonnen (Lit. 7 und 8).

Eine weitere Ringschlußreaktion bot sich in der Kondensation von aliphatischen und aromatischen Disulfochloriden mit α, ω -Diaminen, die zu makrocyclischen Di-Sulfonamiden führt. Diese Verbindungen wurden bis jetzt noch nicht beschrieben.

B. Bisher bekannte Ringschlußreaktionen aus zwei Teilstücken

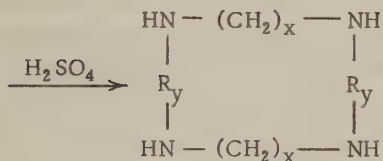
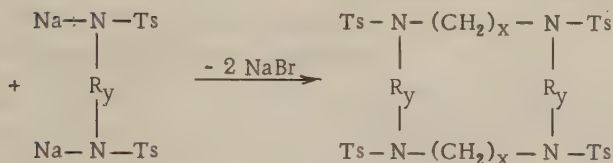
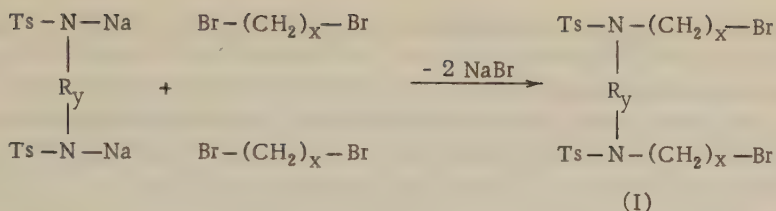
Die erste Anwendung des Verdünnungsprinzips zur Herstellung makrocyclischer Verbindungen aus zwei Teilstücken geht auf Arbeiten von P. Ruggli zurück (Lit. 3). Es handelt sich hier um die Kondensation von Diaminotolanen mit α,ω -Dicarbonsäure-dichloriden, die zu makrocyclischen Diamiden führt. Erst beim Arbeiten in stark verdünnten Lösungen konnte P. Ruggli die Kondensationen mit Ausbeuten von 10-50% d.Th. erfolgreich durchführen. P. Ruggli ging es indes in erster Linie um die Darstellung von Ringverbindungen, die eine Acetylenbindung enthalten. Ringe dieser Art hielt man bis dahin aus Gründen der Ringspannung für nicht existenzfähig.

Erst in den letzten Jahren wurde diese Ringschlußreaktion aus zwei oder mehreren Teilstücken, anknüpfend an die Beobachtung von P. Ruggli, von H. Stetter zusammen mit J. Marx und E.E. Roos wieder aufgegriffen. Die Synthese makrocyclischer Diamide konnte dabei von H. Stetter und J. Marx wesentlich vereinfacht und verbessert werden. Von entscheidender Bedeutung war hier, daß Dicarbonsäuredichlorid und Diamin im Molverhältnis 1:2 zur Reaktion gebracht wurden. Ein Mol des Diamins wird in diesem Falle als Dihydrochlorid abgeschieden und kann nach der Aufarbeitung des Reaktionsgutes wieder in die Reaktion eingesetzt werden.



Die Ausbeuten liegen durchweg über 70% d.Th., mit Ausnahme der Verbindungen des mittleren Ringgebietes. Die Verwendung von tertiären Aminen als salzsäurebindende Basen an Stelle eines zweiten Mols Diamin ergab dagegen keine befriedigenden Ergebnisse (vgl. Seite 21).

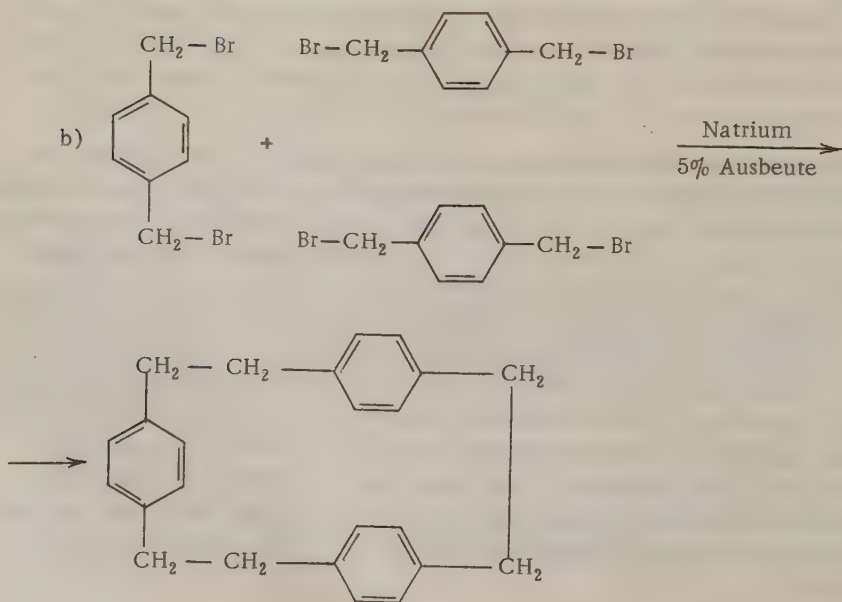
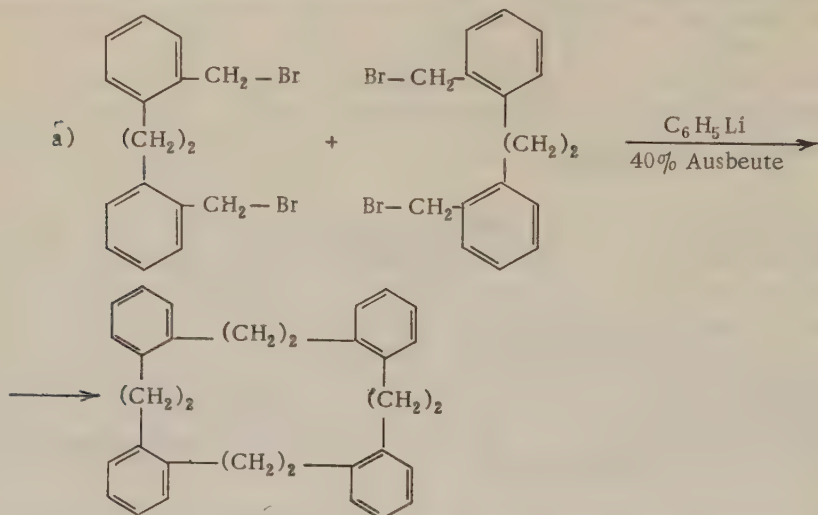
H. Stetter und E.E. Roos konnten bei der Kondensation der Alkaliverbindungen der p-Toluolsulfonamide aliphatischer und aromatischer Diamine mit α,ω -Dibromalkanen in 0,02molaren Lösungen erstmals makrocyclische Ringverbindungen mit vier Stickstoff-Atomen im Ring erhalten.



Die Übertragung dieser Ringschlußreaktionen auf analoge Ringsysteme wie N,N'-Ditosylbenzidin scheiterte an der geringen Löslichkeit der Kondensationsprodukte der Di-Natriumsalze mit den α,ω -Dibromalkanen (I). Ungewöhnlicherweise gelang jedoch die direkte Kondensation aus vier Teilstücken mit Ausbeuten von 15-24% d.Th. Die Reaktion war hierbei durch die gestreckte Form der Benzidingruppen wohl erleichtert. Das bei Cyclisierungsreaktionen wichtige Prinzip der starren Gruppen trat bei dieser Umsetzung besonders deutlich in Erscheinung.

Die ersten Ringschlußreaktionen von p-Toluolsulfonamiden mit α,ω -Dibromalkanen gehen jedoch bereits auf W. Marckwald (Lit. 9) zurück. Der Autor stellte auf diesem Wege Piperazin-Homologe 7-9gliedriger Imine her. Mit der vereinfachten Variante des Verdünnungsprinzips konnten A. Müller und L. Kindlmann aus N,N'-Ditosyl-octamethylen-diamin und 1,8-Dibromoctan in einem Schritt den entsprechenden 18gliedrigen Ring in 30proz. Ausbeute zugänglich machen (Lit. 10). Nach der gleichen Reaktionsfolge erhielten auch A. Müller et al. (Lit. 11) mit 1,9-Diaminononan in einer Ausweichreaktion den entsprechenden 20gliedrigen Ring in 11proz. Ausbeute. Dagegen ließ sich die eigentlich angestrebte 10gliedrige Ringverbindung des Nonanmethylenimins (mittleres Ringgebiet) nur zu 3% nachweisen. Das 16gliedrige Bis-heptamethylenimin-Ringsystem konnte von den Autoren in einem Schritt direkt aus 2 Mol Dibromheptan und 2 Mol Tosylamid in Gegenwart von Alkali in 17proz. Ausbeute gewonnen werden.

Eine verschiedentlich angewandte Methode zur Synthese makrocyclischer Ringverbindungen durch Kondensation aus zwei Teilstücken bildet schließlich die Wurtzsche Synthese, bzw. in einer Abart die Wittig-Wittsche Synthese (Lit. 12-16), die an Stelle von Natrium Phenyl-Lithium zur Kondensation in konzentrierten Lösungen verwendet. Zur Erläuterung seien zwei Beispiele angeführt.



C. Voraussetzungen für das Gelingen der Kondensation aus zwei Teilstücken

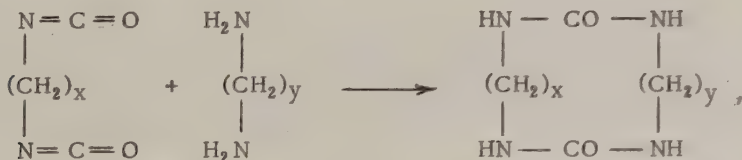
Eine der entscheidenden Voraussetzungen für das Gelingen der Kondensation aus zwei Teilstücken ist das Arbeiten in stark verdünnter Lösung gemäß dem Ruggli-Ziegler'schen-Verdünnungsprinzip. In verdünnter Lösung bleibt, wie leicht einzusehen ist, die Ringschlußwahrscheinlichkeit dieselbe wie in hoher Konzentration, dagegen wird die bimolekulare Verknüpfung stark verzögert. Beim sogenannten Zuflußverfahren stellt sich dann kurze Zeit nach Reaktionsbeginn eine bestimmte stationäre Konzentration ein, so daß in der Zeiteinheit ebensoviel Ausgangsmaterial zugeführt wird wie abreagiert.

Zur Ringbildung kommen weiterhin nur solche Reaktionen in Frage, die im bimolekularen Analogon ebenfalls besonders glatt verlaufen, um Nebenreaktionen weitgehend auszuschließen. Dies setzt wiederum eine hohe Reaktionsgeschwindigkeit sowie den vollständigen und eindeutigen Ablauf der Reaktion voraus. Der Ringschluß muß darüber hinaus irreversibel und die sich in hoher Konzentration anreichernden Reaktionsprodukte müssen unter den Arbeitsbedingungen indifferent sein. Erfahrungsgemäß kommen aber auch Nebenreaktionen häufig zum Zuge, so daß cyclische Verbindung und z.B. Polykondensat, allerdings meist in geringem Anteil, bei der Kondensation nebeneinander anfallen.

D. Ringschlußreaktionen mit Diisocyanaten

Makrocyclische Di-Harnstoffe

Die Kondensation von α,ω -Diaminen mit α,ω -Diisocyanaten erfüllt in besonderer Weise die Voraussetzungen, die an Cyclisierungen aus zwei Teilstücken nach dem Verdünnungsprinzip gestellt werden müssen. Sowohl die erforderliche hohe Reaktionsgeschwindigkeit als auch der vollständige und eindeutige Ablauf der Reaktion sind gewährleistet.



Bei der Synthese makrocyclischer Di-Harnstoffe ist die völlige Reinheit der Reaktionspartner sowie der Ausschluß von Feuchtigkeit und Kohlendioxyd während der Reaktion von großer Wichtigkeit. Die Cyclisierung erfolgte in trockenem thiophenfreiem Benzol bei Raumtemperatur unter Lampenstickstoff. Die sehr verdünnten Lösungen der beiden Komponenten wurden aus zwei Tropftrichtern besonderer Konstruktion (Lit. 1) in das Reaktionsgefäß eingebracht. Mit Hilfe

dieser Tropftrichter gelingt es, auch über lange Zeiträume hinweg eine konstante Tropfgeschwindigkeit und damit den kontinuierlichen Zulauf äquimolekularer Mengen der Diisocyanat- und Diaminlösung aufrechtzuerhalten.

In einer Modellreaktion wurde nun versucht, das 1.3.10.12-Tetraaza-2.11-dioxo-cyclooctadecan durch Kondensation von Hexamethylen-diisocyanat-1.6 mit Hexamethylen-diamin-1.6 zugänglich zu machen. Der Makrocyclus wurde dabei in einer Reaktionszeit von 9 Stunden in 74proz. Ausbeute erhalten.

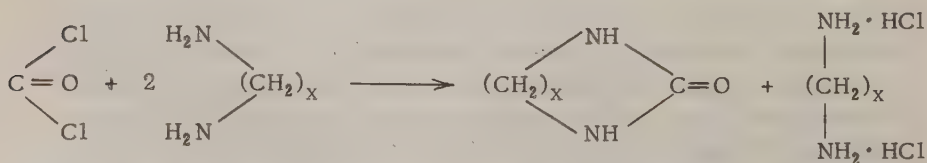
Durch Variation der Ausgangsverbindungen wurde die allgemeine Anwendbarkeit dieser Ringschlußreaktion aufgezeigt. Die Kondensation von Tetramethylen-diisocyanat-1.4 mit Hexamethylen-diamin-1.6 bzw. von Hexamethylen-diisocyanat-1.6 mit Octamethylen-diamin-1.8 lieferte entsprechend das 1.3.8.10-Tetraaza-2.9-dioxo-cyclohexadecan und 1.3.10.12-Tetraaza-2.11-dioxo-cycloeikosan in 57proz. bzw. 73proz. Ausbeute.

Charakteristisch ist die Schwerlöslichkeit der in farblosen langen Nadeln sehr gut kristallisierenden Di-Harnstoffe. Die Reinigung ist schwierig, da bei der Kondensation auch geringe Mengen höhermolekularer Verbindungen auftreten.

Wie die angeführten Beispiele zeigen, lassen sich mit dieser Arbeitsweise makrocyclische Di-Harnstoffe verschiedenster Ringgröße einfach erhalten, da ihre Synthese in Bezug auf Auswahl der Reaktionspartner, Diamin wie Diisocyanat sehr variationsfähig ist. Makrocyclische Di-Harnstoffe dürften damit mit zu den am leichtesten zugänglichen markocyclischen Verbindungen gehören.

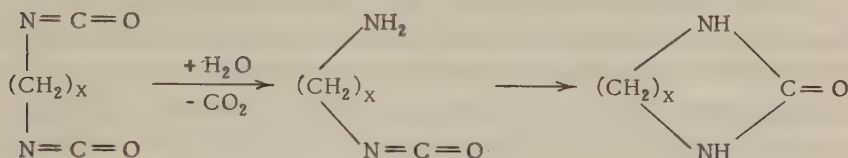
E. Ringschlußreaktionen mit Phosgen Makrocyclische Polymethylen-Harnstoffe

Die Kondensation von α,ω -Diaminen mit Phosgen schließt sich an die Synthese makrocyclischer Diamide nach dem bereits oben beschriebenen Cyclisierungsverfahren von H. Stetter und J. Marx (Lit. 1) an. Die Reaktionsfähigkeit des Phosgens ist jedoch gegenüber der der normalen Dicarbonsäure-dichloride infolge seiner höheren Mesomeriestabilisierung bedeutend geringer. Trotzdem reicht die Reaktionsfähigkeit des Phosgens noch aus, um eine für die Cyclisierungsreaktion ausreichende Reaktionsgeschwindigkeit zu gewährleisten. Die Reaktion führt zu cyclischen Harnstoffen.



Die Polymethylen-Harnstoffe sind bereits bekannt, sie wurden jedoch auf anderen Wegen und in mäßiger Ausbeute gewonnen (Lit. 17-20).

a) S. Ozaki, T. Mukaiama und K. Uno (Lit. 17) erhielten makrocyclische Polymethylen-Harnstoffe durch partielle Hydrolyse aliphatischer Diisocyanate in wäßrigem siedendem Chloroform und anschließender Cyclisierung des Aminoisocyanats in einem Arbeitsgang mit Ausbeuten von 0,8-20% d.Th.



Die Reaktion erinnert an die Synthese der markocyclischen Di-Harnstoffe durch Kondensation von α,ω -Diaminen mit Diisocyanaten (vgl. oben).

b) H. Behringer und H. Meier (Lit. 18) machten die obigen Polymethylen-Harnstoffe in einer mehrstufigen Synthese durch Lossen-Umlagerung cyclischer Lactame zugänglich.

Die Kondensation der α,ω -Diamine mit Phosgen erfolgte in völlig wasser- und thiophenfreiem Benzol bei Raumtemperatur. Phosgen ist in Benzol gut löslich; der Gehalt der Lösung läßt sich in einfacher Weise bestimmen. Die Cyclisierungen wurden nach dem bereits mehrfach geschilderten Verfahren (Lit. 1) durchgeführt. Die geringe Reaktionsfähigkeit des Phosgens bei dieser Reaktion wurde bereits im ersten Versuch bei der Kondensation mit Diamino-dodecan-1.12 deutlich. Bei einem normalen Cyclisierungsansatz von 0.07 Mol Phosgen und 0.14 Mol Diamin unter den üblichen Reaktionsbedingungen konnte zwar neben der Hauptmenge eines amorphen Reaktionsproduktes auch ein geringer kristalliner Anteil isoliert werden; bei diesem Material handelte es sich jedoch nicht um den gesuchten Makrocyclus. Erst beim Arbeiten in noch verdünnterer Lösung, (0.03 Mol Phosgen) was zugleich einer Erhöhung der Reaktionszeit entspricht, konnte das 1.3-Diaza-2-oxo-cyclopentadecan in 58proz. Ausbeute erhalten werden. Analog verliefen die Kondensationen mit Diaminotridecan-1.13 und Diaminoundecan-1.11 in 55- bzw. 34proz. Ausbeute glatt.

Ein Versuch, das Diaminohexan-1.6 mit Phosgen zu kondensieren, mißlang jedoch. Die Abnahme der Ringbildungstendenz zum mittleren Ringgebiet hin (Lit. 21) kommt bei diesen Kondensationsreaktionen in den Ausbeuten der sechzehn- bis neungliedrigen Ringe deutlich zum Ausdruck.

F. Versuche zur Umwandlung makrocyclischer Di-Harnstoffe in ein tricyclisches Ringsystem

I. Kondensationen mit Malonsäure, Malonsäuredichlorid und Malonsäuredimethylester

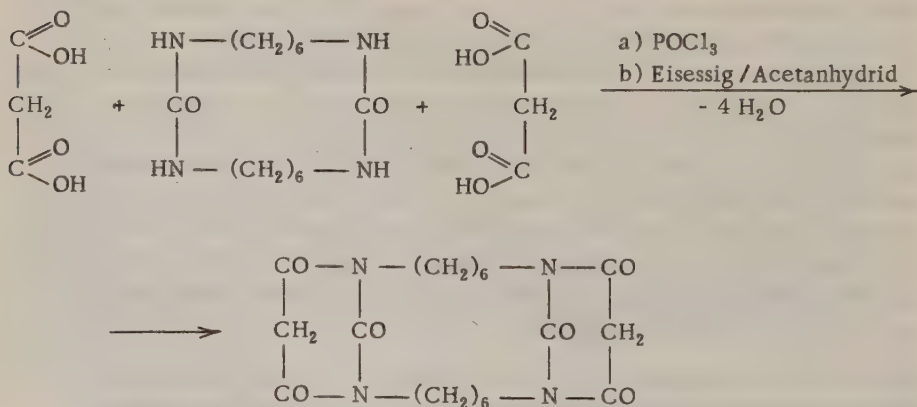
Harnstoff und seine N- und N,N'-Alkyl- und Arylderivate lassen sich in meist sehr glatten Reaktionen mit Malonsäure, Malonsäuredimethylester und Malonsäuredichlorid zu Barbitursäure und ihren Alkyl- und Arylderivaten umsetzen. Die Kondensationen werden von zahlreichen Autoren beschrieben.

Die Kondensation mit Malonsäure wird meist ohne Lösungsmittel durch Erhitzen der Komponenten auf 60-90° in Gegenwart eines Wasser-bindenden Kondensationsmittels wie zum Beispiel Phosphoroxychlorid, Acetanhydrid mit Eisessig u.a. durchgeführt. Bessere Ausbeuten werden mit dem reaktionsfähigeren Malonsäuredichlorid in wasserfreiem siedendem Chloroform, Äther u.a. erhalten.

Kondensation von 1.3.10.12-Tetraaza-2.11-dioxo-cyclooctadecan

1. mit Malonsäure

In einer Modellreaktion wurde zunächst versucht, den makrocyclischen Di-Harnstoff nach K. Sembritzki (Lit. 22) bzw. H. Biltz und H. Wittek (Lit. 23) mit Malonsäure nach folgender Gleichung umzusetzen:



Die Verwendung von Phosphoroxychlorid als wasserbindendes Kondensationsmittel erwies sich hierbei als ungeeignet, da nur amorphe, unlösliche und intensiv gelb bis orangerot gefärbte Produkte erhalten werden.

2. mit Malonsäuredimethylester

Weder eine weitgehende Variation der Reaktionsbedingungen noch die Verwendung von Natriummethylat als Katalysator führten zum Ziel. In jedem Falle wurde das Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

3. mit Malonsäuredichlorid

Nach H. Biltz und H. Wittek (Lit. 23) sowie nach M.A. Whiteley (Lit. 24) verläuft die Synthese der Barbitursäure und ihrer N,N'-Alkyl- und -Arylderivate mit Malonsäuredichlorid (Lit. 25) als Kondensationskomponente wesentlich glatter und mit besseren Ausbeuten als bei der Synthese mit Malonsäure selbst. Die Autoren konnten auf diesem Wege Umsetzungen bis zu 70% erzielen.

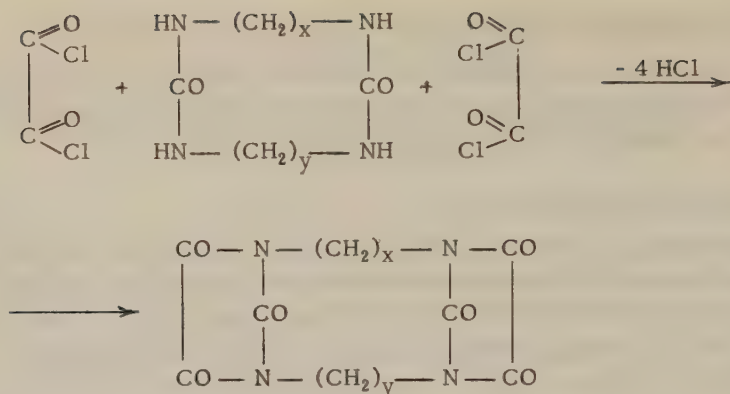
In unserem Falle wurde das 1.3.10.12-Tetraaza-2.11-dioxo-cyclooctadecan mit Malonsäuredichlorid in trockenem siedendem Dioxan, Chloroform und Äther zur Reaktion gebracht. In Dioxan war keine Umsetzung erfolgt. Dagegen verliefen die Umsetzungen in Chloroform und in Äther (Lit. 23 und 24) unter starker Chlorwasserstoffentwicklung. In beiden Fällen kamen jedoch Nebenreaktionen so stark zum Zug, daß aus den amorphen dunkelbraunen Reaktionsprodukten eine definierte Verbindung nicht zu isolieren war. Ähnlich verlief der Versuch in Pyridin, das als geeigneter Chlorwasserstoff-Acceptor dienen sollte.

Es ist bemerkenswert, daß die bei der Verwendung einfacher N,N'-alkylierter bzw. -arylierter Harnstoffe durch Kondensation mit Malonsäure und Malonsäuredichlorid glatte Synthese der Barbitursäure und ihrer Derivate bei der Anwendung eines makrocyclischen Di-Harnstoffes nicht den erwarteten Reaktionsverlauf nimmt. Die Nebenreaktionen, die wahrscheinlich zu linearen polymeren Verknüpfungen und vielleicht auch zu Kettenverzweigungen führen - es befinden sich ja vier Amid-Stickstoffatome im Di-Harnstoff - verlaufen hier rascher.

II. Kondensationen mit Oxalylchlorid

H. Biltz übertrug die Synthese der Barbitursäure und ihrer N,N'-Alkyl- und -Arylderivate durch die Umsetzung N,N'-disubstituierter Harnstoffe mit Oxalylchlorid auch auf die Synthese der mono- und disubstituierten Derivate der Parabansäure (Lit. 26). Die Ausbeuten lagen beim Arbeiten in trockenem Äther durchweg um 70% d.Th.

Makrocyclische Di-Harnstoffe lassen sich mit Oxalylchlorid, im Gegensatz zu Malonylchlorid, überraschend glatt zur Reaktion bringen. Dabei wird an beiden Harnstoffgruppierungen des Moleküls eine Umsetzung mit dem Dicarbonsäuredichlorid erreicht.



Gegenüber Oxalylchlorid zeigen makrocyclische Di-Harnstoffe also die Reaktionsfähigkeit der normalen Harnstoffderivate. Man kommt so in Ausbeuten von 75 bis 85% d.Th. zu dem tricyclischen Ringsystem einer durch Methylenbrücken verknüpften Di-Parabansäure. Die Ringgliederzahl beim größten dargestellten Tricyclus beträgt 24.

Trockener Äther kann auch bei den Kondensationsreaktionen der makrocyclischen Di-Harnstoffe verwendet werden. Hierbei wird die Ringverbindung allerdings suspendiert; die heterogene Reaktion mit dem Carbonsäuredichlorid verläuft nur zu 25% d.Th., der Rest an Ausgangsverbindung wird zurückgewonnen. Als bestes Lösungsmittel erwies sich wasserfreies reines Dioxan bei 85°. Aus der zunächst homogenen Phase scheidet sich im Laufe der Reaktion die tricyclische Verbindung aus, die durch Umkristallisieren aus Dioxan rein erhalten wird.

Nach diesem Verfahren wurden 1,3,10,12-Tetraaza-2,11-dioxo-cyclooctadecan, 1,3,10,12-Tetraaza-2,11-dioxo-cycloeikosan sowie 1,3,8,10-Tetraaza-2,9-dioxo-cyclohexadecan mit Oxalylchlorid zur Umsetzung gebracht.

Bei allen Kondensationsreaktionen kam ein 30- bis 50proz. Überschuß von Oxalylchlorid zur Anwendung, um den makrocyclischen Di-Harnstoff möglichst weitgehend zur Reaktion zu bringen. Der Chlorwasserstoff bleibt dabei zum größten Teil im Dioxan gelöst.

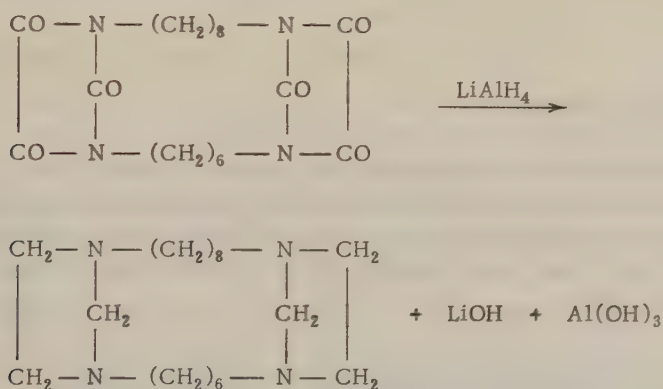
III. 1. Reduktion des 1,4,11,14-Tetraaza-2,3,12,13-tetraoxo- 1^{1,4}, 1^{11,14}-dioxo-tricyclotetrakosans

Makrocyclische Ringverbindungen mit vier Stickstoffatomen im Ring wurden von H. Sterter und E. E. Roos (Lit. 2) bei der Kondensation der Alkaliverbindungen der p-Toluolsulfonamide aliphatischer und aromatischer Diamine mit α, ω -Dibrom-

alkanen erhalten. Bei diesen Substanzen handelt es sich meist um hochsiedende Öle, in wenigen Fällen um kristalline Verbindungen mit hohem Schmelzpunkt.

In diesem Zusammenhang war die Umwandlung der bei der Kondensation makrocyclischer Di-Harnstoffe mit Oxalylchlorid erhaltenen Verbindungen in einfache tricyclische Tetramine von besonderem Interesse, in denen jedes der vier Stickstoffatome tertiär ist und zugleich zwei Ringen angehört. Die Reduktion von sechs Carbonamidgruppen im Molekül der Ausgangsverbindungen erforderte ein kräftiges Reduktionsmittel wie zum Beispiel Lithiumalanat bei langer Reaktionszeit.

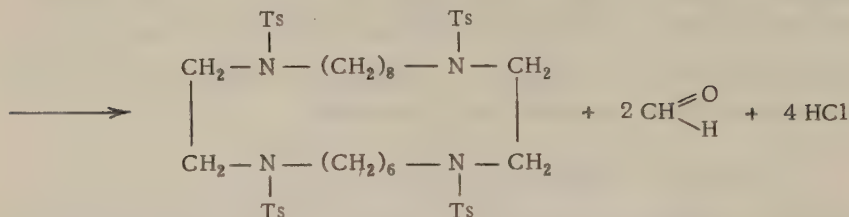
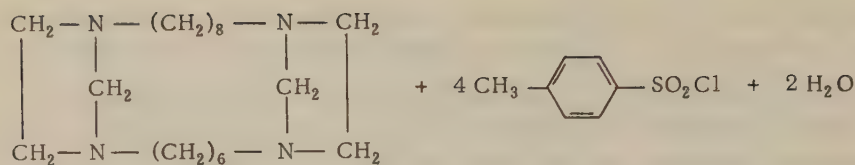
In einer Modellreaktion wurde versucht, mit einem großen Überschuß an Lithiumalanat in wasserfreiem Tetrahydrofuran zu reduzieren.



Die Reduktionszeit betrug 40 Stunden, wobei nach je 12 Stunden der gut gerührte Kolbeninhalt mit frischem Lithiumalanat versetzt wurde. Die Aufarbeitung des Réaktionsgutes ergab ein farbloses, zähflüssiges, stark lichtbrechendes Öl. Die Substanz ließ sich weder zur Kristallisation bringen, noch konnte sie, wie zu erwarten war, durch Destillation im Hochvakuum gereinigt werden. Zur Charakterisierung wurde tosyliert.

2. Tosylierung des 1.4.11.14-Tetraaza-tricyclo-[1.1]-tetrakosans

Die Tosylierung dieses tricyclischen Tetramins in wäßriger Kalilauge nach Schotten-Baumann mußte unter gleichzeitiger Abspaltung von 2 Mol Formaldehyd und Überführung der tricyclischen Verbindung in einen einfachen makrocyclischen Ring nach folgender Gleichung ablaufen:



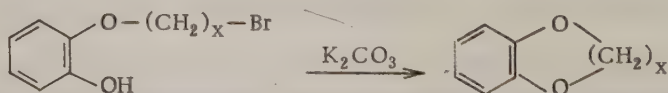
Ts = p-Toluolsulfonyl

Wie die Analysenwerte der einheitlichen kristallinen Substanz ergaben, verlief die Tosylierung tatsächlich nach dem oben angegebenen Schema und lieferte das Tetratosylat des makrocyclischen Tetramins in 77proz. Ausbeute. Die unter 1) beschriebene Reduktion mußte demnach das 1,4,11,14-Tetraaza-tricyclo-[1.1]-tetra-
kosan ergeben haben.

G. Ringschlußreaktionen mit zweiwertigen Phenolen

I. Eine neue Synthese cyclischer Brenzcatechin-polymethylenäther

Die Polymethylenäther des Brenzcatechins wurden bereits von A. Lüttringhaus, K. Ziegler und K. Wohlgemuth (Lit. 7) hergestellt und beschrieben. Die Autoren arbeiteten dabei unter Anwendung des Verdünnungsprinzips nach dem sogenannten "Pottasche-Verfahren", indem sie zu der in Amylalkohol suspendierten Pottasche die ω -Halogen-Halbäther des Brenzcatechins zutropfen ließen:



Die Reaktionsdauer variierte zwischen 24 und 48 Stunden; die Ausbeuten lagen zwischen 40 und 90% d.Th.

Die Ringschlußreaktion aus zwei Teilstücken wurde nun in ihrer Anwendbarkeit auch hinsichtlich der Synthese dieser cyclischen Äther unter Anwendung des

Verdünnungsprinzips untersucht. Dabei wurde so vorgegangen, daß die Lösungen des Di-Natriumsalzes des Brenzcatechins und des betreffenden aliphatischen Di-halogenids bzw. Ditosylesters aus zwei Tropftrichtern in das siedende Lösungsmittel eingebracht wurden, wie dies ähnlich bei der oben beschriebenen Herstellung der makrocyclischen Di-Urethane und Di-Harnstoffe der Fall war. Als Lösungsmittel dienten wasserfreies Äthanol oder n-Butanol. Die Kondensationen wurden demnach bei 78° bzw. 117° durchgeführt. Als Dihalogenide wurden sowohl Dijodide als auch Dibromide verwendet; Butandiol-1.4 wurde als Ditosylester eingesetzt.

Wegen der hohen Sauerstoffempfindlichkeit des Brenzcatechins mußten sämtliche Umsetzungen unter Stickstoff ausgeführt werden. Die Reaktionsdauer betrug 9 Stunden.

a) Umsetzungen mit Trimethyldijodid-1.3

Die Kondensation des Di-Natriumsalzes des Brenzcatechins mit Trimethyldijodid in absolutem Äthanol lieferte den Brenzcatechin-trimethylenäther in 36proz. Ausbeute. Ebenso wurde der cyclische Äther bei der Umsetzung in n-Butanol in 36,5proz. Ausbeute erhalten. Es ist bemerkenswert, daß trotz erhöhter Reaktionstemperatur, welche auch eine gesteigerte Reaktionsgeschwindigkeit erwarten ließ, kein günstigeres Ergebnis zu erzielen war.

b) Umsetzungen mit Tetramethyldijodid-1.4 und Tetramethyldibromid-1.4

Dijodid und Dibromid lieferten in Äthanol den Brenzcatechin-tetramethylenäther in 36proz. bzw. 28proz. Ausbeute. Bei der Kondensation mit Tetramethyldibromid in n-Butanol ging die Ausbeute trotz erhöhter Reaktionstemperatur nicht über 30% d.Th. hinaus.

c) Umsetzungen mit Pentamethyldijodid-1.5

Die Kondensation mit Pentamethyldijodid erfolgte sowohl in Äthanol als auch in n-Butanol und ergab Ausbeuten von 30% d.Th. bzw. 24% d.Th.

Wie zu erwarten war, eignen sich die Dijodide infolge ihres reaktionsfähigeren Halogens besser für die Cyclisierung als die entsprechenden Dibromide. In keinem Falle konnte jedoch die Reaktionsgeschwindigkeit und damit die Ausbeute an cyclischem Äther bei erhöhter Reaktionstemperatur gesteigert werden; im Gegenteil, die Reaktion verläuft in äthanolischer Lösung glatter als in Butanol.

d) Umsetzungen mit dem Ditosylester des Butandiols-1.4

Die Reaktionsfähigkeit der Ditosylester einfacher Diole bei Alkylierungsreaktionen ist gegenüber der der entsprechenden Halogenverbindungen normalerweise immer größer.

In einer Modellreaktion wurde daher untersucht, ob durch die Verwendung des Ditosylesters des Butandiols-1.4 an Stelle des Tetramethyldijodids die Ringschlußreaktion aus zwei Teilstücken zur Gewinnung cyclischer Äther stärker begünstigt ist. Einen weiteren Vorteil würde diese Umsetzung in der leichteren Aufarbeitung des Reaktionsgutes mit sich bringen.

Die Cyclisierung mit dem Di-Natriumsalz des Brenzcatechins wurde in absolutem Äthanol bei 78° durchgeführt. Die Reaktionszeit betrug 9 Stunden.

Es gelang zwar, den Brenzcatechin-tetramethylenäther auf diese Weise zugänglich zu machen, doch brachte die Ringschlußreaktion kein befriedigendes Ergebnis. Die geringe Ausbeute von 16% d.Th. ermutigte nicht zu weiteren Umsetzungen mit den Ditosylestern aliphatischer Diole. Diese liegen demnach bezüglich ihrer Anwendbarkeit noch hinter den aliphatischen Dibromiden. Vermutlich konkurriert hierbei die Solvolyse bereits mit der Ringschlußreaktion infolge der erhöhten Reaktivität des Ditosylesters.

II. Makrocyclische Hydrochinon-polymethylenäther

Von K. Ziegler, A. Lüttringhaus und K. Wohlgemuth (Lit. 7) wurden erstmals zwei makrocyclische Äther des Hydrochinons nach dem Pottasche-Verfahren hergestellt. Es handelt sich um den Hydrochinon-decamethylenäther (Ausbeute = 79% d.Th.) und den Hydrochinon-octamethylenäther (Ausbeute = 18% d.Th.). Bei dem Versuch, die p-Überbrückung durch 9. äußere Kettenglieder zu erreichen, wich die Ringschlußreaktion der Dimerisierung aus. Die Ringspannung ist beim Hydrochinon-heptamethylenäther demnach bereits zu groß, um einen Ringschluß nach dem Pottasche-Verfahren überhaupt noch zuzulassen.

Die bisher angewandte Arbeitsweise der Cyclisierung aus zwei Teilstücken wurde in zwei Beispielen auf die Herstellung cyclischer Hydrochinon-polymethylenäther übertragen. Das Di-Natriumsalz des Hydrochinons wurde so mit 1.9-Dijodnonan sowie 1.10-Dijoddecan in wasserfreiem Äthanol bei 78° unter reinem Stickstoff kondensiert. Die Reaktionsbedingungen waren dieselben wie bei der Darstellung der Brenzcatechin-polymethylenäther.

Die Analysenwerte der bei diesen Kondensationen erhaltenen Substanzen zeigen, daß in keinem der beiden Fälle der cyclische Äther des Hydrochinons gebildet worden war.

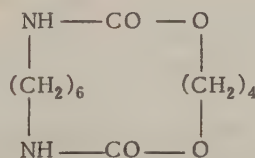
Mit der Synthese cyclischer Äther zweiwertiger Phenole scheint somit die Grenze in der Anwendbarkeit dieses Cyclisierungsverfahrens zur Darstellung makrocyclischer Verbindungen erreicht zu sein. Die Ausbeuten an cyclischem Produkt waren bei der Verwendung von Brenzcatechin bereits gering, beim Hydrochinon konnten die cyclischen Äther jedoch nicht mehr isoliert werden.

Tabelle 1 Polymethylenäther des Brenzcatechins
durch Cyclisierung aus zwei Teilstücken

Brenzcatechin- polymethylen- äther	Dihalogenid bzw. Ditosylester	Ausbeute in		Sdp. des cycl. Äthers bei 10 Torr
		Äthanol % d.Th. a)	Butanol b)	
-trimethylen-	$(\text{CH}_2)_3\text{J}_2$	36.0	36,5	a) 105-106° b) 102-104°
	$(\text{CH}_2)_4\text{J}_2$	35.5	-	111-113°
-tetramethylen-	$(\text{CH}_2)_4\text{Br}_2$	28.4	30.0	109-110°
	Ditosylester	16.0	-	110-112°
-pentamethylen-	$(\text{CH}_2)_5\text{J}_2$	30.6	24.4	a) 110-121° b) 117-118°

H. Makrocyclische Di-Urethane

a) Im Jahre 1947 erhielt O. Bayer (Lit. 27) bei der Herstellung linearer Polyurethane aus Diisocyanaten und Diolen nach dem Polyadditionsverfahren in Chlorbenzol bei erhöhter Temperatur - hier aus Hexamethylen-diisocyanat und Butandiol-1,4 - als Nebenprodukt in 1proz. Ausbeute das in Chlorbenzol in Lösung bleibende cyclische Produkt der Formel



neben wenig ebenfalls in Lösung bleibenden niedermolekularen linearen Polymeren. Die rationelle Synthesemöglichkeit dieses Di-Urethans wurde jedoch nicht weiter untersucht. Von O. Bayer wurde lediglich auf die Bildungsmöglichkeit hochgliedriger Ringsysteme hingewiesen (Lit. 28).

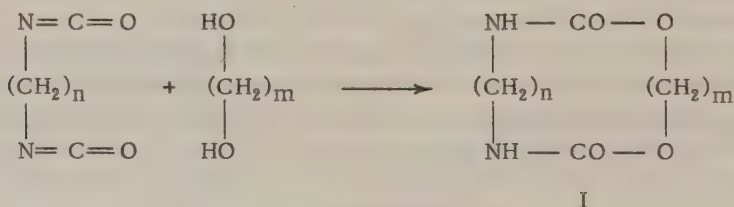
In einer Modellreaktion wurde nun versucht, dieses 1.6-Dioxa-8.15-diaza-7.16-dioxa-cyclohexadecan durch die Kondensation von Hexamethylen-diisocyanat-1.6 mit Butandiol-1.4 unter Anwendung des Verdünnungsprinzips zugänglich zu machen. Die Cyclisierung wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur durchgeführt. So konnte das 1.6-Dioxa-8.15-diaza-7.16-dioxa-cyclohexadecan in 94proz. Ausbeute erhalten werden. Wichtig ist der Ausschluß von

Feuchtigkeit und Kohlendioxyd während der Reaktion, um eine gute Ausbeute zu erzielen.

Mit dieser Arbeitsweise lassen sich makrocyclische aliphatische Di-Urethane einfach erhalten. Durch Variation der Ausgangsverbindungen wurden so sieben makrocyclische Di-Urethane mit einer Ringgliederzahl von 12-18 hergestellt. Die Ausbeuten liegen durchweg über 90% d.Th. Das Hexamethylen-diisocyanat wurde dabei mit Hexandiol-1,6, Pentandiol-1,5 und Butandiol-1,4, das Tetramethylen-diisocyanat mit Hexandiol-1,6, Pentandiol-1,5, Butandiol-1,4 und Äthylenglykol kondensiert.

Mit der Darstellung eines 12gliedrigen Ringes durch Kondensation von Tetramethylen-diisocyanat mit Äthylenglykol war die Grenze des mittleren Ringgebietes erreicht. Die hohe Ausbeute von 96.5% d.Th. läßt die große Ringbildungstendenz dieser Verbindungen nach der angewandten Arbeitsweise erkennen und legt außerdem die Vermutung nahe, daß die Ausbeute an cyclischem Produkt auch im mittleren Ringgebiet noch befriedigend sein dürfte (Sauerstoff-Effekt!).

Allgemeines Reaktionsschema:



$$n = 4, 6; \quad m = 2, 4, 5, 6$$

Tabelle 2 Übersicht über die durchgeführten Cyclisierungen

Reaktionspartner		Ringgröße	Korr.Schmp. d. cycl. Di-Urethane °C	Ausbeute % d.Th.
Diisocyanat (CH ₂) _n n	Diol (CH ₂) _m m			
6	4	16	170.5	94.0
6	6	18	159.0	94.5
6	5	17	151.0	96.0
4	6	16	182-184	96.5
4	5	15	167.5	92.7
4	4	14	188.5	96.5
4	2	12	181.0	96.5

Die makrocyclischen aliphatischen Di-Urethane gehören damit zu den leicht zugänglichen makrocyclischen Verbindungen.

b) Der Versuch, an Stelle der Diöle zweiwertige Phenole mit Diisocyanaten zu kondensieren, führte zu keinem befriedigenden Ergebnis. Isocyanate reagieren im allgemeinen um so träger, je "saurer" das zur Umsetzung herangezogene Wasserstoffatom ist. Erst längeres Kochen der Komponenten zum Beispiel in Toluol führt eine Reaktion herbei, die aber nie quantitativ verläuft und zu linearen Polymeren führt (Lit. 4-6).

Aus Brenzcatechin und Hexamethyldiisocyanat war kein einheitliches Material zu erhalten.

c) Die sehr glatt verlaufende Darstellung aliphatischer makrocyclischer Di-Urethane ließ erwarten, daß bei der Kondensation von p-Phenylendiisocyanat mit Diolen gemischt aliphatisch-aromatische, makrocyclische Di-Urethane unter Anwendung des Verdünnungsprinzips zugänglich gemacht werden könnten.

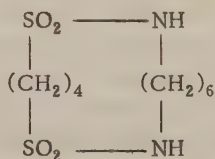
Um unter den angewandten Bedingungen einen Ringschluß erfolgreich zu gestalten, muß die äußere Brücke eine überschüssige Länge von ungefähr zwei Ångström haben. Für die Überbrückung der p-Stellung am Benzolkern werden im allgemeinen mindestens 10 Ringglieder benötigt. Bisher ist nur ein einziges Beispiel aus den Arbeiten von R. Huisgen (Lit. 21) bekannt, wo eine p-Überbrückung mit 9 Ringgliedern, allerdings in sehr geringer Ausbeute beobachtet wurde. Bei der Verwendung von p-Phenylendiisocyanat erschien deshalb die Aussicht für die p-Überbrückung erst vom Butandiol-1.4 an aufwärts zu bestehen. Dagegen bestand von vornherein wenig Hoffnung für das Gelingen der Kondensation mit Trimethylenglykol oder gar Äthylenglykol. Diese kleinen Ringe müßten eine so hohe Spannung aufweisen, daß die Ringbildung der bimolekularen Verknüpfung unter Bildung linearer Di- oder Polymerer mit Sicherheit ausweicht. Die Cyclisierungen wurden in wasserfreiem Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur durchgeführt. Bei der Kondensation des p-Phenylendiisocyanats mit Hexandiol-1.6, Pentandiol-1.5 und Butandiol-1.4 konnten keine definierten Verbindungen erhalten werden. Die gelb bis bräunlich gefärbten Reaktionsprodukte lösten sich nur in heißem Dimethylformamid, beim Abkühlen fielen sie wieder amorph aus. Die Verbindungen besitzen keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern zersetzen sich bei 300-310° unter Dunkelbraunfärbung.

Es handelt sich wahrscheinlich um Polykondensate oder, was durchaus möglich erscheint, um ein Gemisch von polymerem und cyclischem Produkt, das sich jedoch nicht trennen läßt. Aromatische Diisocyanate eignen sich demnach unter den angewandten Reaktionsbedingungen nicht zur Synthese cyclischer Diurethane.

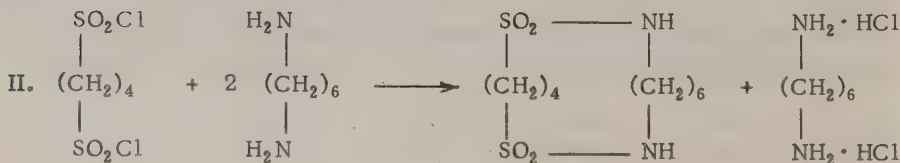
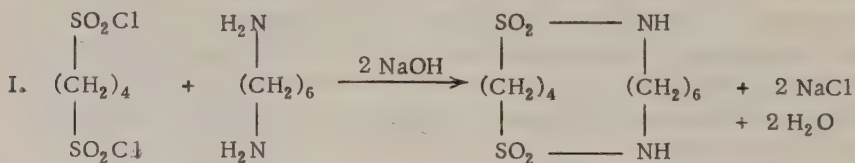
J. Kondensationsreaktionen aliphatischer und aromatischer Disulfochloride mit α, ω -Diaminen

Bei der Ringschlußreaktion aus zwei Teilstücken durch Kondensation von α, ω -Disulfochloriden mit α, ω -Diaminen unter Anwendung des Ruggli-Ziegler-schen Verdünnungsprinzips sollte die Herstellung makrocyclischer Diamide (Lit. 1) auf die Synthese der entsprechenden Schwefelanaloga makrocyclischer Verbindungen übertragen werden. Die Sulfochloride stehen in ihrer Reaktionsfähigkeit den Estern normaler Carbonsäuren näher als den Carbonsäurechloriden. So sind Sulfochloride beispielsweise hydrolysenbeständiger als Carbonsäurechloride. Die Cyclisierungsreaktion mit Sulfochloriden erforderte demnach von vornherein eine längere Reaktionszeit, ein Arbeiten in noch verdünnterer Lösung oder Erhöhung der Reaktionstemperatur.

H. Stetter und L. Marx-Moll erhielten (Lit. 29) durch Kondensation von Butandisulfochlorid-1.4 mit Hexamethyldiamin-1.6 in wasserfreiem Benzol bei Raumtemperatur ein makrocyclisches Disulfonamid der Formel



Die Ausbeute schwankte zwischen 4 und 20%. Als Chlorwasserstoff-Acceptor diente entweder ein 100proz. Überschuß des Hexamethyldiamins oder Natriumhydroxyd. Im zweiten Falle wurde im heterogenen System Benzol/wäßrige Natronlauge gearbeitet. Diese Methode erwies sich als nicht geeignet und führte zu keinem befriedigendem Ergebnis.



Die schwierige Reinigung gelang durch langes Extrahieren im Heißdampfextraktor und mehrmaliges Umkristallisieren des noch stark verunreinigten Materials aus Tetrahydrofuran oder Aceton.

Bei der Übertragung dieser Cyclisierungsreaktion auf aromatische Disulfochloride konnte hingegen kein cyclisches Produkt isoliert werden. Dies dürfte wohl in erster Linie auf die ungeeigneten Reaktionsbedingungen zurückzuführen sein.

I. Kondensation von Butandisulfochlorid-1.4 mit Diaminohexan-1.6

Die bereits von H. Stetter und L. Marx-Moll durchgeführte Kondensation wurde in siedendem Benzol wiederholt, wobei überschüssiges Diamin als Chlorwasserstoff-Acceptor diente. Das Kondensationsprodukt konnte auch hier nur in 13proz. Ausbeute isoliert werden. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur ermöglichte somit keinen besseren Verlauf der Umsetzung.

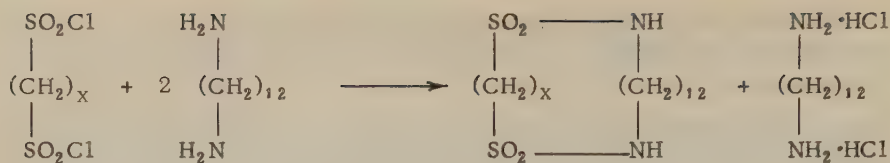
In einem weiteren Ansatz wurde Butan-disulfochlorid-1.4 in wasserfreiem Tetrahydrofuran, das Diamin und Ätzkali als HCl-Acceptor in absolutem Äthanol/Tetrahydrofuran im Verhältnis 1 : 1.5 gelöst und zur Reaktion gebracht. Im Reaktionskolben wurde wasserfreies Tetrahydrofuran vorgelegt. Das halb feste Reaktionsprodukt lieferte weder beim Behandeln mit Tetrahydrofuran noch mit Aceton das gesuchte 1.8-Diaza-2.7-disulfa-2.7-bisdioxyd-cyclotetradecan. Auch die Cyclisierung in wasserfreiem siedendem Dioxan führte nicht zum Ziel.

II. Kondensationen in wäßrigem Tetrahydrofuran

Da bei sämtlichen Cyclisierungsreaktionen in der Disulfonamidreihe in wasserfreien Lösungsmitteln die Nebenreaktionen gegenüber der normalen Ringbildung stark überwogen, wurde bei den folgenden Kondensationen dem Reaktionsmedium 10% Wasser zugesetzt. Damit sollte die bei der Umsetzung von Sulfochloriden mit Aminbasen u.a. häufig beobachtete Abspaltung von Chlorwasserstoff aus dem Sulfochlorid selbst (vergleiche Seite 22) vermieden werden.

1. Kondensationen mit Diaminododecan-1.12

Bei den Cyclisierungen von Diaminododecan-1.12 mit Butandisulfochlorid-1.4 und Hexandisulfochlorid-1.6 wurden farblose kristalline Reaktionsprodukte in einer Ausbeute von 49 bzw. 68% d.Th. isoliert.



$$x = 4, 6$$

Die Abtrennung des bei der Reaktion gebildeten Aminhydrochlorids gelang durch Umkristallisieren der rohen Kondensationsprodukte aus Wasser. Die Substanzen sind einheitlich und besitzen einen scharfen Schmelzpunkt. Die analytischen Daten weisen auf die Summenformeln $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ für das Reaktionsprodukt mit Butandisulfochlorid-1.4 und $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ für das Reaktionsprodukt mit Hexandisulfochlorid-1.6 hin. Das jeweils enthaltene Mol Wasser konnte auch beim Trocknen bei $150^\circ/1$ Torr nicht entfernt werden. Es ist anzunehmen, daß Ringeinschlußverbindung mit einem Mol Wasser vorliegt, wie sie auch bei anderen markocyclischen Ringen beobachtet wurden. So konnten zum Beispiel H. Behringer und H. Meier den 11gliedrigen Octamethylenharnstoff im Gegensatz zu weiteren Verbindungen dieser Art nur als Hydrat erhalten, obwohl erst beim 13gliedrigen Modell das Ringlumen angenähert groß genug wird, um ein Molekül Wasser aufnehmen zu können (Lit. 18).

Das Vorliegen einer offenkettigen α -Amino- ω -sulfonsäure mit einer in die Methylenkette eingeschobenen Sulfonamidgruppe konnte in Betracht gezogen werden. Die Verbindungen zeigen jedoch keine für primäre Amine charakteristische Reaktion. So verliefen z.B. die Acylierung, die Tosylierung nach Schotten-Baumann in wäßrig-alkalischer Lösung und in Pyridin sowie die Diazotierung negativ. Das Vorliegen auch einer langkettigen Aminosulfonsäure in ihrer Zwitterionenform behindert dabei diese Reaktionen nicht. Wie W. Griffin und D.H. Hey (Lit. 30) zeigen konnten, verläuft die Acylierung aliphatischer α -Amino- ω -sulfonamide mit Acetanhydrid am Aminstickstoff bei Raumtemperatur glatt. Eine Acylierung am Amidstickstoff gelingt dagegen erst bei längerem Kochen der Komponenten unter Rückfluß. Die IR-Aufnahmen der vorliegenden Cyclisierungsprodukte zeigten, wie zu erwarten war, das Auftreten der NH-Bande bei 2950 cm^{-1} . Da aber auch die offenkettige Aminosulfonsäure denselben Befund ergeben würde, kann das spektroskopische Ergebnis zur weiteren Beweisführung nicht herangezogen werden.

Wie unter 2) Seite 34 beschrieben ist, lassen sich die Cyclisierungsprodukte durch Kationenaustausch von den angefallenen Diamindihydrochloriden leicht abtrennen. Läge jedoch das Reaktionsprodukt als Aminoalkansulfonsäure vor, so müßte dieses als Betain ebenfalls im Kationenaustauscher festgehalten werden. Dies ist jedoch nicht der Fall. So lassen sich z.B. Aminoalkansulfonsäuren von Oxyalkan-

sulfonsäuren mit Hilfe von Kationenaustauschern abtrennen (Lit. 31).

2. Kondensationen mit Diaminohexan-1,6

In zwei weiteren Beispielen wurde die Ringschlußreaktion von α,ω -Diaminen mit α,ω -Disulfochloriden durch die Kondensation von Diaminohexan-1,6 mit Butandisulfochlorid-1,4 und Hexandisulfochlorid-1,6 ergänzt. Auch hier enthalten die einheitlichen, kristallinen und scharf schmelzenden Cyclisierungsprodukte noch 1 Mol Wasser, das sich nicht entfernen läßt. Eine Schwierigkeit bereitete die Reindarstellung der Verbindungen. Das Diamin-dihydrochlorid konnte weder durch Umkristallisieren oder Extrahieren im Heißdampfextraktor noch durch 48stündiges Perforieren der wäßrig-alkalischen Lösungen quantitativ entfernt werden. Eine völlige Abtrennung des Salzes gelang schließlich aus der neutralen wäßrigen Lösung durch Kationenaustausch an Wofatit S 100 (Bayer Leverkusen).

3. Kondensationen mit Benzoldisulfochlorid-1,3

Die Cyclisierungsreaktion in der Disulfonamidreihe beschränkt sich nicht nur auf die Kondensation aliphatischer α,ω -Disulfochloride mit α,ω -Diaminen. Dies wurde in zwei Beispielen bei der Umsetzung von Benzoldisulfochlorid-1,3 mit Diaminododecan-1,12 und Diaminododecan-1,10 in wäßrigem Tetrahydrofuran gezeigt.

Die Umsetzungen liefern in 66proz. bzw. 42proz. Ausbeute die entsprechenden makrocyclischen aromatisch-aliphatischen Disulfonamide. Die Reindarstellung bereitete keine Schwierigkeiten. Durch den Ersatz einer Methylenkette durch den Phenylrest wurde hier die Bildung einer Ringeinschlußverbindung mit dem Wasser vermieden.

K. Über die Einwirkung von Triäthylamin auf Sulfochloride

Die Kondensation von α,ω -Disulfochloriden mit α,ω -Diaminen in wasserfreien Lösungsmitteln verläuft weniger glatt und übersichtlich als die nach dem Cyclisierungsverfahren von H. Stetter und J. Marx (Lit. 1) sonst durchgeführten Ringschlußreaktionen aus zwei Teilstücken. So beobachtete man bei der Cyclisierung von Disulfochloriden mit Diaminen in Gegenwart von tertiären Aminen, vor allem Triäthylamin als Chlorwasserstoff-Acceptor, immer eine Rotfärbung der Lösung. Beim Abdestillieren des Lösungsmittels verharzte das Reaktionsprodukt.

Es wurde vermutet, daß beide Erscheinungen auf eine Reaktion des jeweiligen Disulfochlorids mit dem tertiären Amin unter Abspaltung von Chlorwasserstoff aus dem Säuredichlorid zurückzuführen sind.

E. Wedekind und D. Schenk (Lit. 32) sowie H. Staudinger und F. Pfenninger (Lit. 33) und M. Kauffmann und D. Vorländer (Lit. 34) stellten bei ihren Untersuchungen über das Verhalten von Sulfochloriden gegenüber starken Tertiärbasen fest, daß nur dann eine Reaktion eintritt, wenn sich in α -Stellung zur Sulfochloridgruppe ein leicht bewegliches Wasserstoffatom befindet. Die Autoren ließen auf Triäthylamin, verdünnt mit wenig Benzol, eine konzentrierte Lösung von Benzylsulfochlorid in Benzol einwirken. Sie isolierten neben dem zu erwartenden Aminhydrochlorid in der Hauptsache Stilben als Reaktionsprodukt.

Die Umsetzung des Benzylsulfochlorids mit Triäthylamin wurde in eigenen Versuchen unter verschiedenen Reaktionsbedingungen in Benzol und Äther bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Lösung färbte sich jeweils gelb bis orange. Neben einem farblosen Niederschlag, der mengenmäßig immer größer war als die berechnete Menge an Triäthylaminhydrochlorid, wurde ein intensiv rotes Öl erhalten. Charakteristisch war das Auftreten sowohl von Schwefeldioxyd als auch von Schwefelwasserstoff.

Aus dem Niederschlag konnte ebenso wie aus dem Destillationsrückstand Stilben isoliert werden. Seine Bildung könnte dabei durch Abspaltung von Chlorwasserstoff und Schwefeldioxyd aus dem Säurechlorid und nachfolgender Dimerisierung des Carbens $C_6H_5-CH_2$ erfolgt sein. Das würde indirekt das intermediäre Auftreten des Benzylsulfens $C_6H_5-CH_2SO_2$ beweisen. Aus dem roten öligen Reaktionsprodukt konnte Benzoylchlorid isoliert und als Benzamid bzw. Benzanilid charakterisiert werden. Auch ein Vergleich der IR-Spektren des reinen Benzoylchlorids mit der erhaltenen Flüssigkeit erwies deren Identität.

Die Struktur der neben diesen Verbindungen angefallenen Reaktionsprodukte konnte nicht geklärt werden.

Ein Versuch, eine Stabilisierung des Sulfens durch die Einführung einer Nitrogruppe in den Benzolkern des Benzylsulfochlorids zu erreichen, führte nicht zum Erfolg; im Gegenteil, das entsprechende 4,4'-Dinitrostilben bildete sich in größerer Menge als das Stilben selbst. Auch bei dieser Reaktion war das Auftreten von Schwefeldioxyd und Schwefelwasserstoff zu beobachten.

Die Reaktion dieser aromatischen Sulfochloride mit Triäthylamin verläuft demnach recht unübersichtlich.

EXPERIMENTELLER TEIL

I. Die Cyclisierungsapparatur

Als Reaktionsgefäß wird ein 2 Ltr.-Dreihalskolben verwendet. Der mittlere Tubus dient zur Aufnahme eines KPG-Rührers, der mit einem Gaseinleitungsrohr und einem Seitenansatz für einen Rückflußkühler oder ein Natronkalk-Röhrchen versehen ist. Auf den beiden übrigen Halsen sind die Tropftrichter aufgesetzt. Ihre Ventile bestehen aus Vollstäben, welche durch eine KPG-Hülse eingeführt sind. Die Tropftrichter arbeiten nach dem Mariotteschen Prinzip, wodurch die Tropfgeschwindigkeit von der Höhe des Flüssigkeitsspiegels in den beiden Trichtern unabhängig wird. Um den Einfluß von Temperaturschwankungen auf die Tropfgeschwindigkeit auszuschließen, sind die Tropftrichter mit eingebauten Kühlschlangen versehen.

Die Apparatur erlaubt das Einregulieren einer konstanten Tropfgeschwindigkeit über mehrere Stunden, wodurch die Aufrechterhaltung einer stationären Konzentration im Reaktionskolben gewährleistet ist. Vor Inbetriebnahme der Apparatur werden die Tropftrichter nach Tropfenzahl pro Flüssigkeitsvolumen geeicht.

II. Kondensationen von Diisocyanaten mit Diaminen

1. Ausgangsverbindungen

Bei diesen Cyclisierungsreaktionen wird reinstes, wasser- und thiophenfreies Benzol (E. Merck) als Lösungsmittel verwendet. Das Benzol wird 14-16 Stunden über einer Natrium/Kalium-Legierung unter Rückfluß gekocht, um es von den letzten Spuren Wasser zu befreien.

Das käufliche, noch ziemlich stark wasserhaltige Diaminohexan-1.6 und Diaminooctan-1.8 wird zur Reinigung und zum Absolutieren in einem 250 ccm-Schliffkolben mit Rückflußkühler (Natronkalk-Röhrchen) über Bariumoxyd (25 g auf 100 g Diamin) 12 Stunden auf 150° erhitzt (Ölbad) und im Vakuum abdestilliert. Der Schmelzpunkt des Diaminohexans-1.6 beträgt 41°, der des Diaminooctans-1.8 52°. Die Diamine müssen unter sorgfältigem Verschuß aufbewahrt werden.

Das verwendete Hexamethylen- und das Tetramethylendiisocyanat werden durch einfaches Destillieren im Vakuum bei 10 Torr gereinigt. Dabei ist strengstens auf Ausschluß von Luftfeuchtigkeit zu achten.

Siedepunkt des

Tetramethylendiisocyanats: 107-109°/10 Torr

Hexamethylendiisocyanats: 125-126°/10 Torr

Sämtliche Schmelzpunkte in dieser Arbeit wurden mit Hilfe eines Kofler-Blockes ermittelt und sind korrigiert.

2. Die Cyclisierung

Vor Inbetriebnahme wird die trockene Apparatur mit Stickstoff ausgeblasen. Das Einfüllen der Lösungen in die Tropftrichter erfolgt unter Stickstoff.

In einem 2 Ltr.-Dreihalskolben werden 750 ccm wasserfreies Benzol vorgelegt. Diisocyanat und Diamin werden in je 500 ccm Benzol gelöst. Die Konzentration beträgt dann 0.05 bis 0.08 m. Die Cyclisierungen werden bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Reaktionsdauer beträgt 9 Stunden, entsprechend einer Zutropfzeit von 10 Tropfen in 8 Sekunden. Sie wird durch ständige Kontrolle mit der Stoppuhr konstant gehalten. Während der gesamten Reaktionszeit wird kräftig gerührt. Das Gas-einleitungsrohr und die Tropftrichter bleiben mit Natronkalkröhrchen verschlossen.

Infolge der Schwerlöslichkeit der makrocyclischen Di-Harnstoffe in Benzol beginnt sich bereits nach einer Reaktionsdauer von 10-15 Minuten ein farbloser Niederschlag abzuscheiden. Nach Beendigung der Reaktion wird das ausgefallene Cyclisierungsprodukt abfiltriert und an der Luft auf Ton getrocknet. Aus dem Filtrat werden nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels weitere 0.1 bis 0.2 g des cyclischen Di-Harnstoffs erhalten.

a) 1.3,10,12-Tetraaza-2,11-dioxo-cyclooctadecan

Bei einem Ansatz von 11.20 g (0.067 Mol) Hexamethylen-diisocyanat-1.6 und 7.75 g (0.067 Mol) Diaminohexan-1.6 werden nach der Aufarbeitung des Reaktionsgutes 17.52 g Rohprodukt in Form eines farblosen Pulvers erhalten.

Zur Reinigung der makrocyclischen Verbindung durch Umkristallisieren kommt nur Methanol in Frage. In allen anderen organischen Lösungsmitteln ist der Di-Harnstoff schwer- bzw. unlöslich. Bei der Rekrystallisation muß die Lösung mit einer Eis/Kochsalz-Mischung gekühlt werden. Nach 4maligem Kristallisieren werden farblose, lange Nadeln vom Schmelzpunkt 254° erhalten, die ab 220° teilweise sublimieren. Die Substanz wurde in einer evakuierten Trockenpistole über Phosphorpentoxyd bei 1-2 Torr getrocknet.

Die Ausbeute beträgt 74% d.Th. = 14.06 g.

Die Extraktion des Rohproduktes mit Methanol im Heißdampfextraktor erweist sich auch bei einer Extraktionszeit von 48 Stunden als zu unwirksam. Die Isolierung des Di-Harnstoffs gelingt am besten durch einfaches Auskochen des Rohproduktes mit Methanol unter Rückfluß.

Analyse

4.497 mg Substanz ergeben 9.75 mg CO₂ und 4.00 mg H₂O
 3.026 mg " " 0.559 ccm N₂ bei 25°/703 Torr

C ₁₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ (284.4);	Ber.:	C	59.12	H	9.92	N	19.70
	Gef.:		59.17		9.95		19.57

Mol.-Gew. nach Rast: 297

b) 1.3.8.10-Tetraaza-2.9-dioxo-cyclohexadecan

Analog der Darstellung des 1.3.10.12-Tetraaza-2.11-dioxo-cyclooctadecans kann durch Kondensation von Tetramethylen-diisocyanat mit Hexamethylen-diamin in Benzol bei 19-23° das Homologe 1.3.8.10-Tetraaza-2.9-dioxo-cyclohexadecan gewonnen werden.

10.21 g (0.073 Mol) Tetramethylen-diisocyanat und 8.48 g (0.073 Mol) Hexamethylen-diamin ergeben nach der Aufarbeitung des Reaktionsgutes und dem Trocknen an der Luft auf Ton 18.37 g Rohprodukt.

Der um zwei Methylengruppen kleinere Ring löst sich in Methanol viel schwerer als das 18gliedrige 1.3.10.12-Tetraaza-2.11-dioxo-cyclooctadecan. Am geeignetsten erweist sich Dioxan zum Umkristallisieren. Der makrocyclische Ring wird dabei in Form farbloser, verfilzter Nadeln vom Schmelzpunkt 252.5° erhalten. Die Ausbeute beträgt 56.5% d.Th.

Analyse

4.390 mg Substanz ergeben 8.96 mg CO₂ und 3.69 mg H₂O
 2.972 mg " " 0.578 ccm N₂, bei 22°/728 Torr

C ₁₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ (256.3);	Ber.	C	56.22	H	9.44	N	21.85
	Gef.		56.70		9.41		21.55

Mol.-Gew. nach Rast: 250

c) 1.3.10.12-Tetraaza-2.11-dioxo-cycloeikosan

5.70 g (0.068 Mol) Diaminooctan-1.8 und 6.67 g (0.068 Mol) Hexamethylen-diisocyanat ergeben nach der Aufarbeitung des Reaktionsgutes 12.2 g eines farblosen Pulvers. Die Substanz läßt sich aus Dioxan, besser jedoch aus Äthanol umkristallisieren. Man erhält farblose, lange Nadeln vom Schmelzpunkt 230°. Die Ausbeute beträgt 73.0% d.Th. = 8.1 g.

Analyse

3.420 mg Substanz ergeben 7.710 mg CO₂ und 3.230 mg H₂O
3.907 mg " " 0.639 ccm N₂ bei 24°/719 Torr

C ₁₆ H ₃₂ N ₄ O ₂ (312,45);	Ber.:	C	61.50	H	10.31	N	17.93
	Gef.:		61.52		10.57		17.78

Mol.-Gew. nach Rast: 299

III. Synthese makrocyclischer Polymethylen-Harnstoffe

1. Kondensation von Diaminoundecan-1.11 mit Phosgen

Die Cyclisierung wird in wasserfreiem, über einer Natrium/Kalium-Legierung destilliertem Benzol bei Raumtemperatur unter den bereits beschriebenen Cyclisierungsbedingungen (vgl. S.24) durchgeführt.

Die in dieser Reihe beschriebenen Ringschlußreaktionen verlaufen optimal bei einer Diamin-Konzentration von höchstens 0.05 Mol.

Das käufliche Diaminoundecan wird in der üblichen Weise gereinigt (vgl. S.23). Sein Schmelzpunkt beträgt 58°.

Die Phosgenlösung

Phosgen, durch trockenes Toluol geleitet, wurde 90 Minuten lang in 1 Liter wasserfreies Benzol eingeleitet. Das Gas ist in Benzol sehr gut löslich. Die Gehaltsbestimmung der Lösung wurde wie folgt durchgeführt:

In einem 100 ccm-Schliffkolben wird überschüssige 0.1n Natronlauge vorgelegt und die Phosgenlösung zugegeben. Dann wird bis zur völligen Hydrolyse des Phosgens gut geschüttelt (ca. 15 Min.). Dabei entweicht Kohlendioxyd. Die überschüssige Natronlauge wird mit 0.1n Salzsäure zurücktitriert und der Gehalt der Lösung an Phosgen berechnet. Als Indikator dient Methylorange.

Ansatz: 8.0 g = 0.0428 Mol Diaminoundecan-1.11
2.12 g = 0.0214 Mol Phosgen

Das bei der Reaktion ausgefallene Aminhydrochlorid wird abgesaugt. Aus dem Benzol lassen sich 1.8 g einer farblosen Substanz gewinnen. Das Produkt läßt sich sehr gut aus Ligroin umkristallisieren. Die erhaltenen langen Nadeln schmelzen bei 195° und sublimieren teilweise beim Erhitzen. Der Schmelzpunkt des cyclischen Undeca-methylen-Harnstoffes stimmt mit dem von S. Ozaki, T. Mukaiama und K. Uno (Lit. 17) angegebenen überein.

Die Ausbeute beträgt 1.45 g = 34% d.Th.

vall von 115-123°.

β) Eine weitere Kondensationsmöglichkeit bot die Methode von H. Biltz und H. Wittek (Lit. 23).

2.84 g Di-Harnstoff, 4.5 g Malonsäure im Überschuß und 20 ccm Eisessig wurden in einem 100 ccm-Dreihalskolben auf 95° erwärmt. Innerhalb von 30 Minuten läßt man 20 ccm Acetanhydrid zutropfen und erwärmt weitere sieben Stunden lang, bis eine klare Lösung entsteht. Darauf wird zur Entfernung des Acetanhydrids Wasser zugegeben und die Essigsäure im Vakuum abdestilliert. Der feste Rückstand wird zur Isolierung des nicht umgesetzten Di-Harnstoffes mit Methanol ausgekocht und die Lösung abfiltriert.

Der verbleibende braune amorphe Festkörper vom Erweichungspunkt 115-120° war identisch mit dem unter α) erhaltenen. Ein kristallines Produkt konnte nicht erhalten werden.

b) mit Malonsäuredichlorid

Das Malonylchlorid wurde nach einer Vorschrift von H. Staudinger und St. Bereza (Lit. 25) hergestellt. Der Siedepunkt beträgt 46-47°/12 Torr.

Die Umsetzungen erfolgten nach den Angaben von H. Biltz und T. Hamburger (Lit. 38) und M. A. Whiteley (Lit. 24).

α) In einem 500 ccm-Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 5.6 g Di-Harnstoff in 200 ccm siedendem wasserfreiem Dioxan gelöst. Innerhalb von 30 Minuten läßt man 7.0 g Malonylchlorid zutropfen und kocht weitere 7 Stunden unter Rückfluß. Dabei wurde kräftig gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde der kristalline Niederschlag abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Sowohl die Stickstoff-Analyse als auch das IR-Spektrum ergaben die Identität des Materials mit der Ausgangsverbindung.

Analyse

3.218 mg Substanz ergeben 0.566 ccm N₂ bei 25°/730 Torr

Ber.: N 19.70 Gef. N 19.34

In einem zweiten Versuch wurde über Ätzkali getrocknetes Pyridin als Lösungsmittel gewählt, um den bei der Reaktion entstehenden Chlorwasserstoff abzufangen. Wegen der rasch einsetzenden heftigen Reaktion wurde mit Eis gekühlt. Die Reaktionszeit betrug 5 Stunden. Die Lösung färbte sich zunächst violett, dann rotbraun. Nach der Aufarbeitung des Reaktionsgutes wurde eine dunkle, amorphe Substanz erhalten, aus der keine definierte Verbindung isoliert werden konnte.

β) Bei der Reaktion des in wasserfreiem siedendem Äther suspendierten Di-Harnstoffs mit Malonylchlorid trat keine Umsetzung ein. Dagegen ging die in über Phosphorpentoxyd getrocknetem, siedendem Chloroform suspendierte Ausgangsverbindung unter starker Chlorwasserstoffentwicklung in Lösung. Als Reaktionsprodukt konnte jedoch nur ein amorpher gelber Körper erhalten werden, der sich nicht reinigen ließ.

c) mit Malonsäuredimethylester

Die Reaktion mit dem Ester erfolgte in wasserfreiem siedendem Methanol mit und ohne Natriummethylat als Katalysator. Dabei wurde der in Methanol gelöste Ester unter Rühren innerhalb von 20 Minuten in die Reaktionslösung eingebracht. Die Reaktionszeit betrug 5-7 Stunden.

2,0 g des Di-Harnstoffs wurden mit einem geringen Überschuß an Malonsäuredimethylester (2,5 g, berechnet 1,86 g) behandelt. In Gegenwart von Natriummethylat wurde mit 0,3 g Natrium pro 100 ccm Methanol gearbeitet.

In keinem Falle konnte eine Umsetzung erzielt werden. Auch die Reaktion ohne Lösungsmittel durch 5stündiges Erhitzen der Komponenten auf 135° führte zu keinem Erfolg.

2. Kondensation der dargestellten Di-Harnstoffe mit Oxalylchlorid

Das Oxalylchlorid wird nach einer Vorschrift von H. Staudinger (Lit. 39) aus wasserfreier Oxalsäure und Phosphorpentachlorid gewonnen. Der Siedepunkt der Verbindung liegt nach dem Fraktionieren über eine Widmer-Kolonne bei 64-65°.

In einem 250 ccm-Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler wird die Suspension des Di-Harnstoffs in 100-150 ccm wasserfreiem, über einer Natrium/Kalium-Legierung destilliertem Dioxan vorgelegt. Die Suspension wird in einem Thermostaten bei einer Temperatur von 85° gehalten. Der Di-Harnstoff geht dabei bereits zu einem geringen Teil in Lösung. Innerhalb von 20-30 Minuten läßt man nun das Oxalylchlorid, das in einem etwa 20proz. Überschuß zur Reaktion kommt, unter kräftigem Rühren zutropfen und erwärmt weitere 3 Stunden auf 85°. Der Di-Harnstoff geht bereits während des Zutropfens in Lösung. Ein Teil des Reaktionsproduktes beginnt sich nach 45 Minuten abzuscheiden. Der gebildete Chlorwasserstoff bleibt zum größten Teil im Dioxan gelöst. Man läßt bei Raumtemperatur über Nacht stehen und saugt das ausgefallene Reaktionsprodukt ab. Beim Einengen der Mutterlauge können weitere 0,2-0,4 g Rohprodukt isoliert werden.

a) 1.4.11.14-Tetraaza-2.3.12.13-tetraoxo-1^{1.4}, 1^{11.14}-dioxo-tricyclo-dokosan

Ansatz: 10.0 g = 0.035 Mol 1.3.10.12-Tetraaza-2.11-dioxo-cyclooctadecan
 13.5 g = 0.106 Mol Oxalylchlorid
 150 ccm Dioxan

Das erhaltene rohe Kondensationsprodukt wird aus Dioxan umkristallisiert und liefert farblose lange Nadeln vom Schmelzpunkt 285°. Die Ausbeute beträgt 9.4 g = 75.0% d.Th..

Analyse

3.337 mg Substanz ergeben 6.76 mg CO₂ und 1.94 mg H₂O

3.735 mg Substanz ergeben 0.491 ccm N₂ bei 26°/724 Torr

C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₆ (392.4)	Ber.:	C	55.09	H	6.17	N	14.28
	Gef.:		55.28		6.47		14.30

b) 1.4.9.12-Tetraaza-2.3.10.11-tetraoxo-1^{1.4}, 1^{9.12}-dioxo-tricyclo-eikosan

Ansatz: 1.81 g = 0.0071 Mol 1.3.8.10-Tetraaza-2.9-dioxo-cyclohexadecan
 2.5 g = 0.02 Mol Oxalylchlorid
 100 ccm Dioxan

Das Reaktionsprodukt wird aus Äthanol umkristallisiert und ergibt farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 274°. Die Ausbeute beträgt 2.19 g = 85.5% d.Th.

Analyse

2.950 mg Substanz ergeben 5.730 mg CO₂ und 1.480 mg H₂O

3.944 mg " " 0.548 ccm N₂ bei 24°/722 Torr

C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₆ (364.35)	Ber.:	C	52.74	H	5.53	N	15.38
	Gef.:		53.00		5.61		15.17

c) 1.4.11.14-Tetraaza-2.3.12.13-tetraoxo-1^{1.4}, 1^{11.14}-dioxo-tricyclo-tetrakosan

Ansatz: 7.5 g = 0.024 Mol 1.3.10.12-Tetraaza-2.11-dioxo-cycloeikosan
 6.9 g = 0.055 Mol Oxalylchlorid
 120 ccm Dioxan

Nach dem Umkristallisieren des Reaktionsproduktes aus Methanol werden farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 215° erhalten. Die Ausbeute beträgt 8.6 g = 85% d.Th.

Analyse

3.628 mg Substanz ergeben 7.598 mg CO₂ und 2.160 mg H₂O

2.316 mg " " 0.284 ccm N₂ bei 22°/722 Torr

C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₆ (420,26)	Ber.:	C	57,13	H	6,71	N	13,33
	Gef.:		57,15		6,66		13,48

3. Reduktion des 1.4.11.14-Tetraaza-2.3.12.13-tetraoxo-1^{1.4}, 1^{11.14}-dioxo-tricyclo-tetrakosans

Die Reduktion der tricyclischen Verbindung wird in wasserfreiem, zunächst über einer Natrium/Kalium-Legierung und anschließend über Lithiumalanat destilliertem Tetrahydrofuran durchgeführt.

In einem 500 ccm-Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter, werden 160 ccm Tetrahydrofuran und 1.6-1.7 g Lithiumalanat vorgelegt. Unter kräftigem Rühren und Kochen unter Rückfluß läßt man 3.2 g der Substanz, gelöst in 60 ccm Tetrahydrofuran, innerhalb von 2 Stunden zutropfen. Die Reaktionszeit beträgt 38 Stunden. Darauf wird das überschüssige Lithiumalanat mit wäßrigem Tetrahydrofuran unter Eiskühlung hydrolysiert. Der Hydroxydniederschlag wird scharf abgesaugt und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Aus dem klaren Filtrat werden nach dem Eindampfen der Lösung 1.15 g = 44,8% d.Th. des Tetramins 1.4.11.14-Tetraaza-[1.1]-tricyclo-tetrakosan als farbloses, stark lichtbrechendes Öl erhalten. Die Verbindung läßt sich auch im Hochvakuum bei 0.001 Torr nicht mehr destillieren. Zur näheren Charakterisierung wurde das Tetratosylat hergestellt.

4. Tosylierung des 1.4.11.14-Tetraaza-[1.1]-tricyclo-tetrakosans

Die Tosylierung erfolgt in wäßriger Kalilauge nach Schotten-Baumann.

1.15 g des Tetramins werden in 30 ccm Kalilauge (3 g Kaliumhydroxyd) gelöst und mit 30 ccm Äther überschichtet. Darauf läßt man unter Rühren mit einem Magnetrührer die Lösung von 5 g p-Toluolsulfonsäurechlorid in 25 ccm Äther langsam zutropfen und rührt weitere 6 Stunden. Das Tosylat scheidet sich an der Phasengrenzfläche ab. Nach dem Absaugen wird mit Methanol und Äther gewaschen.

Das Tosylat läßt sich nur aus Dekalin umkristallisieren. Beim langsamen Abkühlen der Lösung werden farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 190° erhalten. Die Ausbeute beträgt 2.37 g = 75% d.Th.

Analyse

3.141 mg Substanz ergeben 6.800 mg CO₂ und 1.89 mg H₂O
4.776 mg " " 0.255 ccm N₂ bei 24°/720 Torr

C ₄₆ H ₆₄ N ₄ O ₈ S ₄ (929.24); Ber.:	C	59.49	H	6.94	N	6.03
Gef.:		59.10		6.73		5.81

V.

1. Cyclische Brenzcatechin-polymethylenäther

a) Ausgangsverbindungen

Aliphatische Dijodide lassen sich bequem entweder aus den entsprechenden Diolen durch Umsetzung mit Kaliumjodid und 95proz. Phosphorsäure (Lit. 40) oder nach H. Finkelstein (Lit. 41) aus den entsprechenden Dibromiden durch Umsetzung mit Natriumjodid in Aceton bei 40-50° darstellen.

Trimethyldijodid: Sdp. 109-111°/10 Torr

Tetramethyldijodid: Sdp. 122-124°/12 Torr

Tetramethyldibromid: Sdp. 72- 73°/10 Torr

Pentamethyldijodid: Sdp. 135-136°/12 Torr

Der Ditosylester des Butandiols-1.4 wird aus dem Diol durch Umsetzung mit p-Toluolsulfochlorid in Gegenwart von Pyridin als salzsäurebindender Base gewonnen (Lit. 42).

99proz. Äthanol wird nach der Phthalester-Methode (Lit. 43) absolutiert. Desgleichen wird absolutes n-Butanol nach dieser Methode bereitet.

b) Die Reaktionsführung

750 ccm Äthanol bzw. n-Butanol werden im Reaktionskolben vorgelegt und die Lösungen der Reaktionspartner unter trockenem Stickstoff in die Tropftrichter eingefüllt. Die Lösung des Di-Natriumsalzes des Brenzcatechins wird durch Auflösen des Brenzcatechins in der berechneten Menge Natriumäthylat in Äthanol (Natriumbutylat in Butanol) bereitet. Es ist strengstens darauf zu achten, daß die Lösung während der gesamten Reaktionszeit von 9 Stunden nicht mit Sauerstoff in Berührung kommt, da sie sich sonst infolge Oxydation alsbald zersetzt. Die Cyclisierung wird deshalb am zweckmäßigsten unter trockenem Lampenstickstoff durchgeführt, der beim Durchleiten durch eine Pyrogallol-Lösung von den letzten Sauerstoffspuren befreit wird.

Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel auf dem Wasserbad im Vakuum abdestilliert und der dunkelbraune, ölige Rückstand im Reaktionsgefäß

mit 250 ccm Wasser und 300 ccm Äther aufgenommen. Die ätherische Schicht wird abgetrennt, zwei- bis dreimal mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird das Cyclisierungsprodukt bei 10-12 Torr fraktioniert.

c) Trennung des cyclischen Äthers vom beigemengten Dihalogenid

Die Umsetzungen bei den durchgeführten Cyclisierungen verlaufen in allen Fällen nicht quantitativ. Dabei liegen die Siedepunkte der cyclischen Äther und der entsprechenden Dijodide so nahe beisammen, daß eine Trennung der Komponenten durch Fraktionieren im Vakuum nicht möglich ist. Durch den Aufschluß einer Probe des Reaktionsproduktes mit Natrium und Fällung des Halogenids mit einer Silbernitrat-Lösung konnte in allen Fällen bei der Reaktion nicht verbrauchtes Dihalogenid nachgewiesen werden.

Bei der dreistündigen Verseifung des Halogenids mit 3n methanolischer Kalilauge bei 68° wird jedoch der größte Teil des cyclischen Äthers ebenfalls angegriffen. Auf einfache Weise läßt sich das Dihalogenid durch Hydrierung beseitigen. Die Substanz wird zu diesem Zweck in 100 ccm 2n methanolischer Kalilauge gelöst und in Gegenwart von Raney-Nickel in einer Schüttelbirne hydriert. Die Wasserstoffaufnahme ist nach etwa einer Stunde beendet. Die Differenz an eingesetztem und nach der Hydrierung zurückgewonnenem Material entspricht zahlenmäßig genau der aufgenommenen Wasserstoffmenge in Bezug auf vorher vorgelegenes Dihalogenid. Auf diese Weise kann die tatsächliche Ausbeute an cyclischem Äther einwandfrei bestimmt werden.

d) Brenzcatechin-trimethylenäther

Die Kondensation des Di-Natriumsalzes des Brenzcatechins mit Trimethyldijodid erfolgt in Äthanol und n-Butanol. 16.00 g (0.054 Mol) Trimethyldijodid, 5.94 g (0.054 Mol) Brenzcatechin und 2.48 g Natrium ergeben eine Ausbeute von 2.93 g = 36.0% d.Th. an Brenzcatechintrimethylenäther in Äthanol.

Der Siedepunkt des Äthers beträgt 105-106°/10 Torr.

Bei der Cyclisierung in n-Butanol wird die Verbindung bei einem Ansatz von 15.77 g (0.053 Mol) Trimethyldijodid, 5.82 g (0.053 Mol) Brenzcatechin und 2.45 g Natrium in 36.5proz. Ausbeute = 2.92 g gewonnen.

e) Brenzcatechin-tetramethylenäther

Cyclisierung mit Tetramethyldijodid in Äthanol

Ansatz: 17.95 g = 0.0578 Mol Tetramethyldijodid
6.35 g = 0.0578 Mol Brenzcatechin
2.46 g Natrium

Ausbeute: 3.37 g = 35.5% d.Th.

Der Siedepunkt des Äthers beträgt 111-113°/11 Torr.

Cyclisierung mit Tetramethyldibromid in Äthanol

Ansatz: 12.96 g = 0.060 Mol Tetramethyldibromid
6.60 g = 0.060 Mol Brenzcatechin
2.65 g Natrium

Ausbeute: 2.79 g = 28.4% d.Th.

Der Siedepunkt des Äthers beträgt 110-112°/10 Torr

Cyclisierung mit Tetramethyldibromid in Butanol

Ansatz: 11.21 g = 0.052 Mol Tetramethyldibromid
5.72 g = 0.052 Mol Brenzcatechin
2.38 g Natrium

Ausbeute: 2.57 g = 30.1% d.Th.

Der Siedepunkt des Äthers beträgt 110-112°/10 Torr

Cyclisierung mit dem Ditosylester des Butandiols -1.4 in Äthanol

Wegen der Schwerlöslichkeit in absolutem Äthanol in der Kälte wird der Ester in Äthanol/Dioxan im Verhältnis 1 : 1 gelöst.

Ansatz: 19.90 g = 0.050 Mol Ditosylester
5.50 g = 0.050 Mol Brenzcatechin
2.31 g Natrium

Ausbeute: 1.3 g = 16% d.Th.

Der Siedepunkt des Äthers beträgt 110-112°/10 Torr.

f) Brenzcatechin-pentamethylenäther

Cyclisierung mit Pentamethyldijodid in Äthanol

Ansatz: 20.15 g = 0.062 Mol Pentamethyldijodid
6.85 g = 0.062 Mol Brenzcatechin
2.86 g Natrium

Ausbeute: 3.39 g = 30.6% d.Th.

Der Siedepunkt des Äthers beträgt 119-121°/10 Torr.

Cyclisierung mit Pentamethyldijodid in Butanol

Ansatz: 18.35 g = 0.0565 Mol Pentamethyldijodid
6.23 g = 0.0565 Mol Brenzcatechin
2.61 g Natrium

Ausbeute: 2.47 g = 24.4% d.Th.

Der Siedepunkt des Äthers beträgt 116-118°/11 Torr

Die einfachste Herstellung von Brenzcatechin-polymethylenäthern durch Ringschlußreaktion aus zwei Teilstücken erfolgt somit durch Kondensationen des Di-Natriumsalzes des Brenzcatechins mit aliphatischen Dijodiden in wasserfreiem Äthanol. Sämtliche nach diesem Cyclisierungsverfahren dargestellten Brenzcatechin-polymethylenäther erwiesen sich identisch mit den von A. Lüttringhaus, K. Ziegler und K. Wohlgemuth gewonnenen Verbindungen.

2. Ringschlußreaktionen mit Hydrochinon

Die Kondensationen mit Hydrochinon werden wie beim Brenzcatechin in absolutem Äthanol bei 78° durchgeführt. Die Reaktionszeit beträgt 9 Stunden. Die verwendeten Dihalogenalkane werden aus den entsprechenden Diolen durch Umsetzung mit Kaliumjodid und 95proz. Phosphorsäure gewonnen (Lit. 40).

1.10-Dijoddecan: Sdp. 138-139°/1 Torr
Schmp. 29.5°
1.9-Dijodnonan Sdp. 113-115°/0.001 Torr

a) Versuch zur Kondensation mit 1.9-Dijodnonan

Ansatz: 25.51 g = 0.067 Mol 1.9-Dijodnonan
7.35 g = 0.067 Mol Hydrochinon
3.07 g Natrium

Nach Beendigung der Reaktion scheiden sich beim Abkühlen der Lösung farblose Tafeln ab (6.21 g). Nach dem Abfiltrieren wird das Rohprodukt aus Ligroin umkristallisiert, wobei farblose, glänzende Tafeln vom Schmelzpunkt 89° erhalten werden.

b) Versuch zur Kondensation mit 1.10-Dijoddecan

Ansatz: 22.20 g = 0.0565 Mol 1.10-Dijoddecan
6.21 g = 0.0565 Mol Hydrochinon
2.59 g Natrium

Das Reaktionsprodukt (9.21 g) wird bei 1 Torr fraktioniert. Der Siedepunkt beträgt 183-185°. Zur weiteren Reinigung wird aus Äthanol umkristallisiert, wobei farblose glänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 80° erhalten werden.

Die analytischen Daten der unter a) und b) erhaltenen Verbindungen ergaben eindeutig, daß in keinem Falle eine Ringschlußreaktion zu den entsprechenden Hydrochinon-polymethylenäthern erzielt werden konnte. Die Struktur der erhaltenen Verbindungen wurde nicht näher untersucht.

VI. Kondensationen von Diisocyanaten mit Diolen

1. Ausgangsverbindungen

Bei den Cyclisierungen wird wasserfreies Tetrahydrofuran als Lösungsmittel verwendet. Das käufliche, stark wasserhaltige Lösungsmittel wird zunächst zwei Wochen über Ätzkali vorgetrocknet, vom Kaliumhydroxyd abfiltriert und zwei Tage über einer Natrium/Kalium-Legierung unter Rückfluß gekocht.

Tetramethylen-, Hexamethylen- und p-Phenylendiisocyanat werden zur Reinigung im Vakuum bei 10 Torr unter strengstem Ausschluß von Feuchtigkeit fraktioniert.

Siedepunkt des:

Tetramethylen-diisocyanats:	107-109°/10 Torr
Hexamethylen-diisocyanats:	125-126°/10 Torr
p-Phenylen-diisocyanats:	111-112°/10 Torr

Der Schmelzpunkt des aromatischen Diisocyanats liegt bei 96°.

Wegen der hohen Siedepunkte der verwendeten Diöle genügt zur Reinigung und zum Absolutieren der Verbindungen das Fraktionieren bei 10-12 Torr.

Hexandiol-1.6:	Schmp. 44-45°; Sdp. 137-138°/10 Torr
Pentandiol-1.5:	Sdp. 129-130°/11 Torr
Butandiol-1.4:	Schmp. 16°; Sdp. 120-122°/10 Torr

Das 80proz. Trimethylenglykol wird 8-10 Stunden mit Bariumoxyd unter Rückfluß gekocht und anschließend fraktioniert. Der Siedepunkt der Mittelfraktion beträgt 109-111° bei 12 Torr.

Äthylenglykol kann bis zu einem Wassergehalt von 10% durch Destillation im Vakuum von den letzten Wasserspuren befreit werden (Lit. 44). Der Siedepunkt liegt bei 95-97°/10 Torr.

2. Die Cyclisierungsreaktion

Die Kondensationen werden bei Raumtemperatur (19-23°) unter den üblichen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Während der gesamten Reaktionszeit wird kräftig gerührt. Der Gaseinleitungsstutzen und die beiden Tropftrichter müssen während der Reaktion mit Natronkalk-Röhrchen verschlossen sein.

Wegen der guten Löslichkeit der makrocyclischen Di-Urethane in Tetrahydrofuran bleibt die Lösung im Reaktionsgefäß während der gesamten Reaktionszeit völlig klar. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel auf dem Wasserbad abdestilliert. Im Kolben verbleibt ein öliges Rückstand, der nach 10-15 Minuten zu einer farblosen, kristallinen Masse erstarrt.

Das Trocknen der Verbindungen nach dem Umkristallisieren erfolgt mittels einer evakuierten Trockenpistole (1 Torr) bei 100° über Phosphorpentoxyd und Paraffin.

a) 1.12-Dioxa-3.10-diaza-2.11-dioxo-cyclohexadecan

Bei einem Ansatz von 11.82 g (0.071 Mol) Hexamethylen-diisocyanat und 6.35 g (0.071 Mol) Butandiol-1.4 werden nach der Aufarbeitung des Reaktionsgutes 17.70 g an rohem Cyclisierungsprodukt erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Dioxan werden 17.10 g = 94.0% d.Th. an 1.12-Dioxa-3.10-diaza-2.11-dioxo-cyclohexadecan erhalten. Die farblose, in Form von Blättchen kristallisierende Verbindung besitzt einen Schmelzpunkt von 167°.

Analyse

4.450 mg Substanz ergeben 9.10 mg CO₂ und 3.43 mg H₂O
 4.458 mg " " 0.428 ccm N₂ bei 24°/748 Torr

C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₄ (258.3)	Ber.:	C	55.79	H	8.58	N	10.85
	Gef.:		55.81		8.63		10.86

Mol.-Gew. nach Rast: 265

b) 1.12-Dioxa-3.10-diaza-2.11-dioxo-cyclooctadecan

Das größte dargestellte, 18gliedrige Ringgebilde wird, ausgehend von 8.43 g (0.050 Mol) Hexamethylen-diisocyanat und 5.93 g (0.050 Mol) Hexandiol-1.6, nach dem Umkristallisieren des Rohproduktes aus Dioxan in einer Ausbeute von 13.55 g = 94.5% d.Th. erhalten. Der Schmelzpunkt der farblosen Tafeln beträgt 158-159°.

Analyse

4.481 mg Substanz ergeben 9.61 mg CO₂ und 3.66 mg H₂O
 3.906 mg " " 0.362 ccm N₂ bei 24°/721 Torr

C ₁₄ H ₂₆ N ₂ O ₄ (286.3);	Ber.:	C	58.72	H	9.15	N	9.78
	Gef.:		58.53		9.14		10.11

Mol.-Gew. nach Rast: 281

c) 1.12-Dioxa-3.10-diaza-2.11-dioxo-cycloheptadecan

Aus 10.90 g (0.065 Mol) Hexamethylen-diisocyanat und 6.72 g (0.065 Mol) Pentadiol-1.5 werden 17.20 g an makrocyclischem Di-Urethan nach dem Umkristallisieren des Cyclisierungsproduktes aus Dioxan erhalten. Das entspricht einer Ausbeute von 96.0% d.Th. Der Schmelzpunkt der farblosen Blättchen beträgt 151°.

Analyse

4.487 mg Substanz ergeben 9.39 mg CO₂ und 3.58 mg H₂O
 4.434 mg " " 0.417 ccm N₂ bei 23°/720 Torr

C ₁₃ H ₂₄ N ₂ O ₄ (272.3);	Ber.:	C	57.33	H	8.88	N	10.28
	Gef.:		57.11		8.93		10.28

Mol.-Gew. nach Rast: 278

d) 1.10-Dioxa-3.8-diaza-2.9-dioxo-cyclohexadecan

Der Ansatz von 8.23 g (0.059 Mol) Tetramethylen-diisocyanat und 6.93 g (0.059 Mol) Hexandiol-1.6 liefert eine Ausbeute von 14.60 g = 96.6 % d.Th. an cyclischer Verbindung. Das Rohprodukt wird in diesem Falle am zweckmäßigsten aus Dimethylformamid umkristallisiert. Der Schmelzpunkt der farblosen Tafeln beträgt 182-184°.

Analyse

4.528 mg Substanz ergeben 9.20 mg CO₂ und 3.48 mg H₂O
 4.185 mg " " 0.417 ccm N₂ bei 26°/721 Torr

C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₄ (258.3);	Ber.:	C	55.79	H	8.58	N	10.85
	Gef.:		55.45		8.60		10.70

Mol.-Gew. nach Rast: 262

e) 1.10-Dioxa-3,8-diaza-2,9-dioxo-cyclopentadecan

Ausgehend von 8.47 g (0.062 Mol) Tetramethylen-diisocyanat und 6.45 g (0.062 Mol) Pentandiol-1.5 läßt sich der makrocyclische Ring nach der Reinigung des Rohproduktes durch Umkristallisieren aus Dioxan in 92.7proz. Ausbeute = 14.54 g gewinnen. Die farblosen Tafeln schmelzen bei 165-166°.

Analyse

4.581 mg Substanz ergeben 9.12 mg CO₂ und 3.44 mg H₂O
3.727 mg " " 0.389 ccm N₂ bei 25°/724 Torr

C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O ₄ (244.2);	Ber.:	C	54.08	H	8.25	N	11.47
	Gef.:		54.33		8.40		11.39

Mol.-Gew. nach Rast: 235

f) 1.10-Dioxa-3,8-diaza-2,9-dioxo-cyclotetradecan

10.00 g (0.0715 Mol) Tetramethylen-diisocyanat und 6.45 g (0.0715 Mol) Butandiol-1.4 ergeben eine Ausbeute von 16.00 g = 96.5% d.Th. des Di-Urethans in Form farbloser Blättchen vom Schmelzpunkt 188.5°. Zum Umkristallisieren aus Dioxan bedarf es einer größeren Lösungsmittelmenge. Die Verbindung ist etwas schwerer löslich als die bisher beschriebenen Kondensationsprodukte.

Analyse

4.481 mg Substanz ergeben 8.54 mg CO₂ und 3.22 mg H₂O
4.251 mg " " 0.458 ccm N₂ bei 24°/722 Torr

C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O ₄ (230.2);	Ber.:	C	52.16	H	7.88	N	12.17
	Gef.:		52.00		8.00		11.76

Mol.-Gew. nach Rast: 237

g) 1.10-Dioxa-3,8-diaza-2,9-dioxo-cyclododecan

Aus 8.90 g (0.064 Mol) Tetramethylen-diisocyanat und 3.94 g (0.064 Mol) Äthylenglykol werden nach dem Umkristallisieren des Reaktionsproduktes aus Äthanol 12.40 g = 96.5% d.Th. Di-Urethan vom Schmelzpunkt 181° erhalten.

Analyse

4.476 mg Substanz ergeben 7.92 mg CO₂ und 2.84 mg H₂O
4.430 mg " " 0.552 ccm N₂ bei 24°/721 Torr

C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₄ (202.2);	Ber.:	C	47.52	H	6.98	N	13.86
	Gef.:		47.29		7.10		13.59

Mol.-Gew. nach Rast: 214

Löslichkeit der dargestellten cyclischen Di-Urethane

Die Di-Urethane lösen sich am besten in polaren Lösungsmitteln wie z.B. Methanol, Äthanol, Butanol, Dioxan, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid, außer in Wasser. Die Verbindungen sind dagegen schwer- bzw. unlöslich in unpolaren Solvenzien wie Benzol, Toluol, Xylol und Tetrachlorkohlenstoff.

3. Versuch zur Kondensation von Brenzcatechin mit Hexamethylen-diisocyanat

Bei dieser Reaktion wurde lediglich ein bräunlich gefärbtes Öl erhalten, das jedoch nicht zur Kristallisation zu bringen war. Nach mehrtägigem Stehen erstarrte das Öl zu einer kunststoffartigen, zähen Masse, die sich zu langen Fäden ausziehen ließ. Es mußte sich demnach um ein hochpolymeres Produkt gehandelt haben.

4. Umsetzungen mit p-Phenylendiisocyanat

a) Kondensation mit Hexandiol-1.6

Ansatz: 9,45 g = 0,059 Mol p-Phenylendiisocyanat
 7,00 g = 0,059 Mol Hexandiol-1.6

Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde die zurückbleibende gelbe Substanz mit Dimethylformamid in Gegenwart von Aktivkohle behandelt. Das Produkt (15,8 g) ließ keine einheitlichen Kristalle erkennen. Der Zersetzungspunkt lag bei 300-305°.

Analyse

4,854 mg Substanz ergeben 10,75 mg CO₂ und 3,06 mg H₂O
 5,360 mg " " 0,480 ccm N₂ bei 25°/724 Torr

C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄ (278,3);	Ber.:	C	60,42	H	6,52	N	10,07
	Gef.:		60,44		7,05		9,77

b) Kondensation mit Pentandiol-1.5

Ansatz: 10,1 g = 0,063 Mol p-Phenylendiisocyanat
 6,55 g = 0,063 Mol Pentandiol-1.5

Die Aufarbeitung des Reaktionsgutes erfolgte wie unter a) beschrieben ist. Der Zersetzungspunkt des erhaltenen Produktes (15,7 g) betrug 300-310°.

Analyse

4,511 mg Substanz ergeben 9,80 mg CO₂ und 2,55 mg H₂O
 5,036 mg " " 0,484 ccm N₂ bei 23°/721 Torr

C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₄ (264,2);	Ber.:	C	59,08	H	6,10	N	10,60
	Gef.:		59,29		6,33		10,51

c) Kondensation mit Butandiol-1.4

Ansatz: 10.9 g = 0.068 Mol p-Phenylendiisocyanat
 6.12 g = 0.068 Mol Butandiol-1.4

Es wurden 16.6 g Cyclisierungsprodukt erhalten. Der Zersetzungspunkt betrug 308-315°.

Analyse

4.477 mg Substanz ergeben 9.41 mg CO₂ und 2.43 mg H₂O
 4.147 mg " " 0.421 ccm N₂ bei 26°/721 Torr

C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄ (250.2);	Ber.:	C	57.59	H	5.64	N	11.20
	Gef.:		57.36		6.07		10.99

VII. Kondensationen von Disulfochloriden mit Diaminen

In einem ersten Versuch wurde die Reaktion von Butandisulfochlorid-1.4 mit Diaminohexan-1.6 bei einem Ansatz von 0.04 Mol Säuredichlorid und 0.08 Mol Diamin in siedendem wasserfreiem Benzol durchgeführt. Das cyclische Disulfonamid konnte dabei nach der Extraktion des Rohproduktes mit Tetrahydrofuran und anschließendem Umkristallisieren aus Aceton in 13proz. Ausbeute gewonnen werden. Der Schmelzpunkt der Verbindung lag bei 203-204°. Das Disulfonamid erwies sich als identisch mit dem bereits von L. Marx-Moll dargestellten (Lit. 29).

Stickstoff-Analyse

3.536 mg Substanz ergeben 0.293 ccm N₂ bei 23°/723 Torr

C₁₀H₂₂N₂O₄S₂ (298.3); Ber.: 9.38 Gef.: 9.09

1. Umsetzungen in Tetrahydrofuran/Alkohol und in Dioxan

a) Zur Verbesserung der Ausbeute bei der obigen Reaktion wurde in Gegenwart von Ätzkali als Chlorwasserstoff-Acceptor wie folgt vorgegangen:

0.05 Mol Butandisulfochlorid-1.4 kamen in wasserfreiem Tetrahydrofuran zur Reaktion. 0.05 Mol Diaminohexan-1.6 und 0.1 Mol Kaliumhydroxyd wurden zunächst in 200 ccm absolutem Äthanol gelöst und die Lösung mit Tetrahydrofuran auf 500 ccm aufgefüllt. Im Reaktionskolben wurde siedendes Tetrahydrofuran vorgelegt. Die Reaktionslösung färbte sich während der Umsetzung gelb. Das ausgefallene Kaliumchlorid wurde nach Beendigung der Reaktion abgesaugt und die Mutterlauge eingedampft. Dabei wurde eine orangegelbe Substanz erhalten, die einer Extraktion sowohl mit Tetrahydrofuran als auch mit Aceton unterworfen

wurde. Es konnte aber weder hierbei noch beim Behandeln der Substanz mit anderen Lösungsmitteln ein kristallines Produkt erhalten werden.

b) Die Kondensation in wasserfreiem, siedendem Dioxan verlief bei einem Ansatz von 0.038 Mol Säuredichlorid und 0.076 Mol Diamin ähnlich der unter a) beschriebenen. Das cyclische Disulfonamid konnte nicht isoliert werden.

2. Cyclisierungen in wässrigem Tetrahydrofuran

a) Kondensation von Diaminododecan-1.12 mit Butandisulfochlorid-1.4

Ansatz: 5.74 g = 0.0225 Mol Butandisulfochlorid-1.4
9.0 g = 0.045 Mol Diaminododecan-1.12

Die Ausgangsverbindungen werden in wasserfreiem, über einer Natrium/Kalium-Legierung destilliertem Tetrahydrofuran gelöst. Im Reaktionskolben werden 680 ccm reines Tetrahydrofuran und 70 ccm destilliertes Wasser (10%) vorgelegt und zum Sieden erhitzt. Die Reaktionsführung erfolgt in der üblichen Weise.

Das bei der Kondensation quantitativ ausgefallene Reaktionsprodukt wird abgesaugt und das beigemengte Diaminhydrochlorid mit wenig Wasser herausgelöst. Der Rückstand wird in Gegenwart von Aktivkohle aus Wasser umkristallisiert. Dabei werden lange farblose Nadeln erhalten. Das Disulfonamid schmilzt nach dem Trocknen über Phosphorpentoxyd bei 265° . Die Ausbeute beträgt 4.25 g = 48.8% d.Th.

Analyse

4.324 mg Substanz ergeben 7.57 mg CO_2 und 3.43 mg H_2O
2.688 mg " " 0.174 ccm N_2 bei $25^{\circ}/722$ Torr

$\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (400.5)

Ber.:	C	48.0	H	9.02	N	7.0
Gef.:	C	47.78	H	8.88	N	7.04

Mol.-Gew. nach Rast: 385

b) Kondensation von Diaminododecan-1.12 mit Hexandisulfochlorid-1.6

Ansatz: 6.36 g = 0.0225 Mol Hexandisulfochlorid-1.6
9.0 g = 0.045 Mol Diaminododecan-1.12

Die Cyclisierung und Aufarbeitung des Reaktionsgutes erfolgt wie unter a) beschrieben ist. Nach dem Umkristallisieren werden farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 263° erhalten. Die Ausbeute beträgt 6.35 g = 68.7% d.Th.

Analyse

3.190 mg Substanz ergeben 5.916 mg CO₂ und 2.670 mg H₂O
 4.650 mg " " 0.268 ccm N₂ bei 29°/749 Torr

C ₁₈ H ₃₈ N ₂ O ₄ S ₂ · H ₂ O (428.6)	Ber.:	C	50.4	H	9.40	N	6.55
	Gef.:		50.6		9.41		6.41

Mol.-Gew. nach Rast: 441

c) Kondensation von Diaminohexan-1,6 mit Butandisulfochlorid-1,4

Ansatz: 6.37 g = 0.025 Mol Butandisulfochlorid-1,4

5.80 g = 0.050 Mol Diaminohexan-1,6

Das nach dem Abkühlen der Lösung ausgefallene Reaktionsprodukt wird abgesaugt. Die quantitative Abtrennung des Sulfonamids vom beigemengten Diamindihydrochlorid gelingt nur mit Hilfe eines Kationenaustauschers. Als Kationenaustauscher dient eine 28 cm lange und im Durchmesser 1,9 cm betragende Säule mit 33-35 g Wofatit S 100 (Bayer Leverkusen) in der aciden Form. Das in 100 ccm destilliertem Wasser gelöste Cyclisierungsprodukt wird innerhalb von 5 Stunden durch den Austauscher geschickt. Dabei wird das Diaminhydrochlorid quantitativ zurückgehalten, während die salzsaure Lösung des Sulfonamids aufgefangen wird. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft und das so erhaltene Sulfonamid aus Äthanol umkristallisiert. Die farblosen Blättchen schmelzen bei 247°. Die Ausbeute beträgt 4,6 g = 58,2% d.Th.

Analyse

3.757 mg Substanz ergeben 5.160 mg CO₂ und 2.460 mg H₂O

3.242 mg " " 0.261 ccm N₂ bei 24°/718 Torr

5.155 mg Substanz verbrauchen 3.22 ccm 0.02n Jodlösung

C ₁₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₂ · H ₂ O (316.3)	Ber.:	C	37.88	H	7.51	N	8.85	S	20.3
	Gef.:		37.48		7.33		8.74		20.03

Mol.-Gew. nach Rast: 333

d) Kondensation von Diaminohexan-1,6 mit Hexandisulfochlorid-1,6

Ansatz: 6.36 g = 0.0225 Mol Hexandisulfochlorid-1,6

5.24 g = 0.045 Mol Diaminohexan-1,6

Die Aufarbeitung des Reaktionsgutes und die Isolierung des Sulfonamides erfolgt analog c). Die aus Äthanol erhaltenen farblosen Blättchen schmelzen bei 255°. Die Ausbeute beträgt 4,9 g = 63,5% d.Th.

Analyse

4.231 mg Substanz ergeben 6.47 mg CO₂ und 2.98 mg H₂O
 5.407 mg " " 0.371 ccm N₂ bei 26°/747 Torr

C ₁₂ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ₂ · H ₂ O (344.4)	Ber.:	C	41.81	H	8.1	N	8.1
	Gef.:		41.73		7.88		7.70

Mol.-Gew. nach Rast: 330

e) Kondensation von Benzoldisulfochlorid-1.3 mit Diaminododecan-1.12

Ansatz: 9.72 g = 0.04 Mol Benzoldisulfochlorid-1.3
 16.0 g = 0.08 Mol Diaminododecan-1.12

Das Sulfonamid bleibt bei dieser Cyclisierung im Tetrahydrofuran gelöst und wird nach dem Absaugen des ausgefallenen Diamin-dihydrochlorids durch Eindampfen der Mutterlauge gewonnen. Die reine kristalline Verbindung schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Äthanol oder Butanol in Gegenwart von Aktivkohle bei 215°. Die Ausbeute beträgt 10.6 g = 65.8% d.Th.

Diese Verbindung konnte auch bei einer Cyclisierung in wasserfreiem Benzol erhalten werden.

Analyse

2.962 mg Substanz ergeben 5.780 mg CO₂ und 2.000 mg H₂O
 3.858 mg " " 0.235 ccm N₂ bei 24°/718 Torr

C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O ₄ S ₂ (402.55)	Ber.:	C	53.72	H	7.51	N	6.95
	Gef.:		53.25		7.55		6.61

Mol.-Gew. nach Rast: 397

f) Kondensation von Benzoldisulfochlorid-1.3 mit Diaminododecan-1.10

Ansatz: 9.72 g = 0.04 Mol Benzoldisulfochlorid-1.3
 13.78 g = 0.08 Mol Diaminododecan-1.10

Die Isolierung des Sulfonamides erfolgt hier analog wie unter e) beschrieben ist. Die farblosen Kristalle schmelzen nach dem Umkristallisieren aus Äthanol in Gegenwart von Aktivkohle bei 193°. Die Ausbeute beträgt 6.28 g = 42.0% d.Th.

Analyse

3.056 mg Substanz ergeben 5.83 mg CO₂ und 1.95 mg H₂O
 4.786 mg " " 0.309 ccm N₂ bei 28°/749 Torr

C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ₂ (374.49);	Ber.:	C	51.3	H	7.00	N	7.48
	Gef.:		52.06		7.14		7.21

Mol.-Gew. nach Rast: 368

VIII. Reaktion aromatischer Sulfochloride mit Triäthylamin

1) Umsetzung mit Benzylsulfochlorid

a) in wasserfreiem Benzol

Das Benzylsulfochlorid wurde nach einer Vorschrift von B. Johnson und J. A. Ambler (Lit. 45) hergestellt. Der Schmelzpunkt der Verbindung beträgt 94° (Ligroin). Benzylsulfochlorid und Triäthylamin wurden zunächst im Molverhältnis 1 : 1 zur Umsetzung gebracht.

In einem 1 Ltr.-Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Tropftrichter und einem Natronkalkröhrchen, wurden 400 ccm wasserfreies Benzol und 3.75 g (5.1 ccm) über Bariumoxyd (50 g pro 250 ccm Triäthylamin) getrocknetes Triäthylamin vorgelegt. Unter kräftigem Rühren läßt man die Lösung von 7.0 g Benzylsulfochlorid in 130 ccm wasserfreiem Benzol innerhalb von 60-90 Minuten bei Raumtemperatur zutropfen. Dabei konnte das Auftreten von Schwefeldioxyd festgestellt werden. Der Kolbeninhalt färbte sich schwach gelb. Der ausgefallene farblose Festkörper (5.4 g) wurde unter strengstem Ausschluß von Luftfeuchtigkeit und Kohlendioxyd in einer Glasfritte mit zwei Schliffansätzen direkt aus dem Reaktionskolben abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Die Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft. Im Destillationskolben verblieben 5.3 g eines weinroten intensiv nach Schwefeldioxyd riechenden Öles.

Diese Flüssigkeit wurde bei 12 Torr über eine Widmer-Kolonne fraktioniert. Bei $72-74^{\circ}$ destillierte eine farblose Flüssigkeit I (1.1 g). Bei einer Ölbadtemperatur von $200-205^{\circ}$ ging ein gelbes Öl über, das am Kühler rasch erstarrte. Diese Verbindung erwies sich nach dem Umkristallisieren aus Äthanol als Stilben vom Schmelzpunkt 125° (2.1 g). Der restliche Kolbeninhalt verharzte.

Die Flüssigkeit I ergab mit Ammoniak in einer stürmisch verlaufenden Reaktion (Eiskühlung) Benzamid.

Stickstoff-Analyse

3.388 mg Substanz ergeben 0.346 ccm N_2 bei $23^{\circ}/709$ Torr

Ber.: 11.4 Gef.: 10.99 C_7H_7NO (121.1)

Der Schmelzpunkt betrug 130° (Ligroin).

Bei der Umsetzung mit frisch destilliertem Anilin wurde in einer stark exothermen Reaktion Benzanilid erhalten.

Stickstoff-Analyse

4.869 mg Substanz ergeben 0.320 ccm N₂ bei 23°/708 Torr

Ber.: 7.1 Gef.: 7.06 C₁₃H₁₁NO (197.1)

Der Schmelzpunkt des Anilids betrug 160° (Ligroin).

Die Hydrolyse lieferte schließlich innerhalb von 4-5 Minuten die reine Benzoesäure vom Schmelzpunkt 124°.

Die Mischschmelzpunkte dieser Derivate mit Benzamid, Benzanilid und Benzoesäure ergaben keine Depression. Schließlich erwiesen sich die IR-Spektren von Flüssigkeit I und Benzoylchlorid als identisch.

Der bei der Reaktion in Benzol abgeschiedene Festkörper bestand überwiegend aus Triäthylaminhydrochlorid. Beim Ansäuern und Aufkochen der wäßrigen Lösung mit verdünnter Salzsäure entwickelte sich Schwefelwasserstoff, der mit Blei(II)-acetat nachgewiesen wurde.

Bei der Zugabe von wäßriger Natronlauge zur Lösung des Festkörpers wurde ein farbloser Niederschlag erhalten, der jedoch nicht identifiziert werden konnte. Dieselben Ergebnisse wurden übrigens beim Arbeiten mit einem 10proz. Überschuß an Triäthylamin erhalten.

b) in wasserfreiem Äther

Ein Ansatz von 10.0 g Benzylsulfochlorid und 5.30 g (7.30 ccm) Triäthylamin in Äther lieferte dieselben Ergebnisse wie die Reaktion in Benzol. Benzol beteiligte sich demnach an der Umsetzung nicht.

2) Umsetzung mit p-Nitrobenzylsulfochlorid

p-Nitrobenzylsulfochlorid wurde aus p-Nitrobenzylchlorid durch Umsetzung mit Natriumsulfit u. Phosphorpentachlorid erhalten (Lit. 45). Die Verbindung schmilzt bei 93° (Benzol).

Die Reaktion mit Triäthylamin erfolgte im Molverhältnis 1 : 1 in Benzol unter den gleichen Versuchsbedingungen wie mit Benzylsulfochlorid.

Ansatz: 11.2 g = 0.05 Mol p-Nitrobenzylsulfochlorid
 5.05 g = 0.05 Mol Triäthylamin

Der ausgefallene Niederschlag von Triäthylaminhydrochlorid (6.9 g) wurde abgesaugt. Beim Einengen der Mutterlauge fiel ein gelber Festkörper aus (7.1 g). Beim Umkristallisieren aus Äthanol wurden gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 291° erhalten. Es handelte sich also um 4.4'-Dinitrostilben.

Im Reaktionskolben verblieben nach dem Abdestillieren des restlichen Benzols 2,0 g eines gelben Öls, das nicht kristallisierte und beim Destillieren bei 0,001 Torr bei einer Badtemperatur von 160-170° verharzte.

IX. Molekulargewichtsbestimmung der dargestellten makrocyclischen Di-Harnstoffe, Di-Urethane und Di-Sulfonamide nach Rast

Die makrocyclische Struktur der synthetisierten Verbindungen wurde durch die Bestimmung der Molekulargewichte nach Rast bestätigt. Die bei der Methode nach Rast häufig verwendeten Lösungsmittel Campher und Borneol sind hier wegen der Unlöslichkeit (Di-Harnstoffe und Di-Sulfonamide) oder der starken Assoziation (Di-Urethane) der Ringverbindungen in diesen Lösungsmitteln nicht geeignet.

In neuerer Zeit wird das Lactam der cis-Hexahydro-p-aminobenzoessäure mit seiner hohen kryoskopischen Konstante infolge der stark polaren, kugelförmigen Struktur häufig als Lösungsmittel bei Molekulargewichtsbestimmungen herangezogen (Lit. 35). Dieses Lactam ist für die Molekulargewichtsbestimmung der vorliegenden Verbindungen sehr gut geeignet. Die Molekulargewichte werden dabei nach der Formel

$$MG = \frac{E \cdot a \cdot 1000}{\Delta T \cdot b}$$

berechnet, wobei a die Einwaage der Substanz, b die Einwaage des Lactams und ΔT die Schmelzpunktsdepression bedeuten. Die kryoskopische Konstante E des Lactams wurde mit Naphthalin als Testsubstanz ermittelt, wobei MG dann das Molekulargewicht des Naphthalins ist.

Der Schmelzpunkt des Lactams wurde zu 190,5° bestimmt. Die kryoskopische Konstante E ergab den Wert 34,5.

32. E. Wedekind u. D. Schenk
33. H. Staudinger u. F. Pfenninger
34. M. Kauffmann u. D. Vorländer
35. G. Wendt
36. H. Stetter
37. H. Stetter u. W. Dierichs
38. H. Biltz u. T. Hamburger
39. H. Staudinger
40. H. Stone u. H. Schechter
41. H. Finkelstein
42. Th. Laakso u. D. Reynolds
43. G. M. Badger, J. W. Cook u.
G. M. S. Donald
44. L. Knorr
45. B. Johnson u. J. A. Ambler
46. B. B. Corson
47. R. D. Abell
- Ber. 44, 198 (1911)
Ber. 49, 1941 (1916)
Ber. 43, 834 (1911)
ibid. 43, 2741 (1910)
Ann. 378, 261 (1911)
Ber. 75, 427 (1942)
Angew. 67, 769 (1955)
Ber. 85, 290 (1952)
Ber. 49, 652 (1916)
Ber. 41, 3563 (1908)
Org. Synth. 30, 33 (1950)
Ber. 43, 1528 (1910)
Am. Soc. 73, 3520 (1952)
Soc. 1951, 1392
Ber. 30, 912 (1897) Anm. 4
Am. Soc. 36, 381 (1914)
Org. Synth., Coll. Vol. II, 229
(1957)
Soc. 101, 1000 (1912)

Lebenslauf

Am 1. Februar 1933 wurde ich als Sohn des Reichsbahnangestellten Heinrich Merkl und seiner Frau Barbara, geborene Kolb, in Theuern /Opf. geboren.

Von 1939 bis 1943 besuchte ich die Volksschule in Amberg. 1943 trat ich in die dortige Oberrealschule ein und legte 1952 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1952/53 begann ich an der Philosophisch-Theologischen Hochschule in Regensburg das Studium der Chemie. 1955 bestand ich das Diplom-Chemiker-Vorexamen an der Technischen Hochschule Fridericiana in Karlsruhe und 1957 das Diplom-Chemiker-Hauptexamen an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom November 1957 bis November 1960 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Hermann Stetter im Institut für Organische Chemie der Universität München durchgeführt.

